



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POSTMENAPOZAL OSTEOPOROZLU
KADINLARDA İRİSİN VE 8-İZO-PROSTAGLANDİN
F_{2α} DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

BEYZA NUR KARABOYUN

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOMÜHENDİSLİK VE BİLİMLERİ ANA BİLİM DALI

KAHRAMANMARAŞ 2024

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POSTMENAPOZAL OSTEOPOROZLU
KADINLARDA İRİSİN VE 8-İZO-PROSTAGLANDİN
F_{2α} DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

BEYZA NUR KARABOYUN

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Biyomühendislik ve Bilimleri Ana Bilim Dalı

KAHRAMANMARAŞ 2024

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tez, etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilen bilgileri sunmaktadır. Ayrıca, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada orijinal olmayan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapılmıştır.

Beyza Nur KARABOYUN



Bu çalışma KSÜ Bilimsel Araştırma Birimi (BAP) (Proje No: 2023 / 3-3 YLS) tarafından desteklenmiştir.

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bilgilerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

**POSTMENAPOZAL OSTEOPOROZLU KADINLARDA İRİSİN VE 8-İZO-
PROSTAGLANDİN F_{2α} DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**
(Yüksek Lisans Tezi)
BEYZA NUR KARABOYUN

ÖZET

Postmenopozal osteoporoz, menopoz sonrasında ortaya çıkan bir kemik hastalığıdır. Bu durum, kemik kütlesinde azalma ve mikro mimaride bozulma ile karakterizedir. Özellikle östrojen eksikliği nedeniyle artan kemik döngüsü ve osteoklastik kemik rezorpsiyonu, hızlı ve yaygın kemik kaybına yol açar. Postmenopozal osteoporoz, kemiklerin daha kırılğan ve zayıf hale gelmesine neden olabilir. Menopoza giren kadınlarda görülen bu durum, östrojen hormonunun hızla azalmasıyla ilişkilidir. Osteoporoz nedeniyle kırık riski, meme, yumurtalık ve rahim kanseri riskinden daha fazladır. Osteoporozla ilişkilendirilen kırıklar, önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir ve bu kırıkların ekonomik ve fonksiyonel kayıplara neden olması, osteoporozun ciddi bir sağlık sorunu haline gelmesine yol açmıştır. Bu sebeplerle, osteoporoz tedavisinde etkili ve güvenilir yöntemlere olan ihtiyaç giderek artmaktadır. Ancak, günümüzde tamamen güvenilir, etkili ve genel olarak kabul edilmiş bir tedavi henüz belirlenmemiştir. İrisin, düzenli egzersiz yapmanın bir sonucu olarak iskelet kaslarından salınan bir miyokin olarak da tanımlanır ve bireyleri metabolik hastalıklardan koruyabilir. Ayrıca, irisin hormonunun kilo kaybı ve kan glukoz seviyeleri üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu bilinmektedir. 8-izo-prostaglandin F_{2α} plazma lipoproteinlerinde oksidatif hasara yol açmaktadır. Bu durum sonucunda DNA ve protein yapısını bozarak; damar sertliği riskini artırabilir. İzoprostanların üretimi, oksidatif stresin varlığında artmaktadır. İlk defa yapılan bu tez çalışmamızda postmenapozal osteoporozlu kadınlarda irisin, 8-izo-prostaglandin F_{2α} ve D vitamini düzeylerinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya 30 kontrol olgusu (grup I) ve 30 postmenopozal osteoporozlu hasta (grup II) olmak üzere toplam 60 birey dahil edilmiştir. KSÜ SUA Hastanesi Kadın Doğum Polikliniğine başvuran ve gönüllü olmayı kabul eden (dışlama kriterlerine uyanlar çıkarıldıktan sonra) klinik ve/veya histopatolojik olarak “osteoporoz” tanısı alan 50-65 yaşları arasında postmenopozal kadınlar seçilmiştir. Bununla birlikte Kadın Doğum Polikliniğine başvuran 50-65 yaşları arasında, osteoporozu olmayan sağlıklı postmenopozal kadınlardan ise kontrol grubu oluşturulmuştur. Hasta ve kontrol bireylerin vücut kitle indeksi ölçüldü. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol bireylerin serum örneklerinde rutin biyokimya analizleri biyokimyasal otoanalizörlerde, bunların yanı sıra, D vitamini, irisin ve 8-izo-prostaglandin F_{2α} düzeyleri ticari bir kitle ELISA cihazında ölçüldü.

Hasta grubu ile kontrol grubunda yaş ile ilgili anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$). Hasta grubu ile kontrol grubu VKİ değerleri açısından kıyaslandığında anlamlı fark gözlemlendi ($p<0.05$). Hasta grubunda VKİ 30 ve üzerinde olup obezlerdi. Hasta grubunda 8-izo-prostaglandin F_{2α} düzeyleri kontrol grubuna nazaran daha yüksek bulunduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Buna karşın, İrisin ve D vitamin düzeyleri ise hasta grubunda kontrole grubuna oranla daha düşük bulundu ($p<0.05$). İrisin ve VKİ arasında negatif güçlü bir korelasyon ($r= -0,612$; $p<0,05$), 8-izo-prostaglandin F_{2α} düzeyleri ile VKİ arasında pozitif güçlü bir korelasyon ($r=0,702$; $p<0,05$) ve D vitamini ile VKİ arasında negatif güçlü bir korelasyon bulundu ($r=-0,702$; $p<0,05$) saptandı.

Sonuçlar, 8-izo-prostaglandin $F_{2\alpha}$ düzeylerinin hasta grubunda kontrole kıyasla yüksek çıkması osteoporoza bağlı olabileceğini düşündürmüştür. Hasta grubunda D vitamini ve irisin düzeylerinin azalması osteoporoza bağlı olarak kemik yoğunluğunun azaldığını göstermektedir. Çalışmamızda, azalmış olan İrisin'in osteoporoz tedavisinde gelecek vadede bir sinyal molekülü olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Postmenapozal osteoporoz, irisin, 8-izo-prostaglandin $F_{2\alpha}$, D vitamini.

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Fen Bilimler Enstitüsü

Biyomühendislik ve Bilimleri Anabilim Dalı, Haziran,2024

Danışman: Prof. Dr. Egül BELGE KURUTAŞ

Sayfa sayısı: 91

**INVESTIGATION OF IRISIN AND 8-ISO-PROSTAGLANDIN F_{2α} LEVELS IN
WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS
(Master's Thesis)
BEYZA NUR KARABOYUN**

ABSTRACT

Postmenopausal osteoporosis is a bone disease that occurs after menopause. This condition is accompanied by a decrease in bone minerals and deterioration in microarchitecture. Increasing bone loss and osteoclastic bone resorption, especially due to daily losses, lead to rapid and widespread bone loss. Postmenopausal osteoporosis can cause bones to become more brittle and weak. This condition, in which changes are observed during menopause, increases in intensity with the rapid development of growth. The risk of fracture due to osteoporosis is healthier than the risk of breast, ovarian and uterine cancer. Osteoporosis-related fractures are an important cause of disease and death, and the fact that these fractures cause economic and functional losses has led to osteoporosis becoming a serious health problem. For these reasons, the need for effective and reliable methods of osteoporosis treatment is increasing. However, today a completely safe, effective and generally accepted treatment has not yet been identified. Irisin may also be distributed as a myokine released from summary muscles as a result of regular exercise practice and may predispose individuals to metabolic diseases. It is also known that the irisin hormone has a positive effect on weight loss and blood glucose levels. 8-iso-prostaglandin F_{2α} causes oxidative damage in plasma lipoproteins. As a result of this situation, DNA and protein formation is disrupted; It may increase the risk of atherosclerosis. The production of isoprostanes appears to continue oxidative stress. In this thesis study, which was conducted for the first time, we aimed to focus on the location of irisin, 8-iso-prostaglandin F_{2α} and vitamin D in postmenopausal osteoporosis.

A total of 60 people, including 30 control cases (group I) and 30 postmenopausal osteoporosis patients (group II), were included in the study. Postmenopausal women between the ages of 50 and 65 who volunteered at the Gynecology Polyclinic of KSÜ SUA Hospital and who did not agree to volunteer (after excluding those who met the exclusion criteria) were diagnosed with "osteoporosis" clinically and/or histopathologically, were not treated. In addition, the control group of the Gynecology and Obstetrics Polyclinic consists of healthy post-menopausal women between the ages of 50-65 who do not have osteoporosis. The body mass index of the patient and the control patient was measured. Routine biochemistry analyzes of the patients participating in the study and serum samples to be controlled were measured in biochemical autoanalyzers, as well as vitamin D, irisin and 8-iso-prostaglandin F_{2α} in a commercial mass ELISA device.

No significant difference was observed regarding age between the patient group and the control group ($p>0.05$). When the patient group and the control group were compared in terms of BMI values, a significant difference was observed ($p<0.05$). The patient group had a BMI of 30 and above and was obese. A higher content of 8-iso-prostaglandin F_{2α} was observed in the patient group compared to the control groups ($p<0.05$). On the other hand, the ratio of irisin and vitamin D in the patient group and the control group was found to be lower ($p<0.05$). There was a strong negative distribution between irisin and BMI ($r = -0.612$; $p<0.05$), a strong positive distribution between 8-iso-prostaglandin F_{2α} and BMI ($r = 0.702$; $p<0.05$), and a strong positive distribution between vitamin D and BMI. A strong negative appearance was found between ($r = -0.702$; $p<0.05$).

The results suggested that the higher level of 8-iso-prostaglandin F2 α in the patient group compared to the control group might be due to osteoporosis. The increase in vitamin D and irisin levels in the patient group shows that bone resorption due to osteoporosis decreases. In our study, it was thought that decreased Irisin could be a signaling molecule that could be used in osteoporosis treatment in the future.

Key Words: Postmenopausal osteoporosis, irisin, 8-iso-prostaglandin F2 α , vitamin D.

Kahramanmaraş Sütçü İmam University
Institute of Science and Technology
Department of Bioengineering and Sciences, June/2024

Supervisor: Prof. Dr. Egül BELGE KURUTAŞ
Page number: 91

TEŞEKKÜR

Başta ülkemizin kurucusu ulu önder **Mustafa Kemal ATATÜRK** ve silah arkadaşlarına sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve birikimlerinden faydalandığım, tez çalışmamın tüm safhalarında bilimsel desteğinin yanı sıra sabır ve anlayışını esirgemeyen, çalışmanın etkin bir şekilde ilerlemesini sağlayan, kendisiyle çalışmaktan onur duyduğum tez danışmanım Sayın **Prof. Ergül BELGE KURUTAŞ**' a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Mesleki bilgi ve deneyimlerini paylaşıp tez çalışmama katkıda bulunan Sayın hocam **Prof. Dr. Alev Özere**'e ve **Mehmet Özyurt**'a teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimi süresince bilgi ve birikimlerini aktaran **KSÜ Biyomühendislik Bölümü hocalarıma** teşekkürlerimi sunarım.

Maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen her koşulda yanımda olan çok değerli **Hatice ve Hasan KARABOYUN**'a teşekkürlerimi sunarım.

Beyza Nur KARABOYUN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	iii
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
ÇİZELGELAR DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kemik Yapısı.....	3
2.1.1. Kemik Mineral Bileşimi	4
2.1.1.1. Kalsiyum (Ca)	4
2.1.1.2. Fosfor (P)	5
2.1.1.3. Magnezyum (Mg)	5
2.1.2. Kemik Matriksi	5
2.1.3. Kemik Hücreleri	5
2.1.3.1. Osteoblastlar	6
2.1.3.2. Osteoklastlar	7
2.1.3.3. Osteositler	7
2.1.4. Kemikğin yeniden yapılanması (Remodelingi).....	8
2.1.5. Kemik metabolizmasını etkileyen unsurlar.....	10
2.1.5.1. Hormonlar	10
2.1.5.1.1. Parathormon	10
2.1.5.1.2. Kalsitonin.....	11
2.1.5.1.3. D vitamini	11
2.1.5.1.4. Östrojen.....	12
2.1.5.1.5. Glukortikoidler.....	12
2.1.5.1.6. Tiroid hormonları.....	14
2.1.6. Osteoporoz	14
2.1.7. Sınıflandırma.....	17
2.1.7.1. Etyolojiye Göre Sınıflandırma	18
2.1.7.2. Yaşa göre sınıflandırma	19
2.1.7.3. Tutulan Kemik dokuya göre sınıflandırma.....	20
2.1.7.4. Lokalizasyona (Bölgesel) göre sınıflandırma	20
2.1.7.5. Histolojik görünüme göre sınıflandırma	20
2.1.8. Osteoporoz risk faktörleri.....	20
2.1.8.1. Yaşlılık	22
2.1.8.2. Genetik ve ırk	22

2.1.8.3. Hormonal faktörler	23
2.1.8.4. Beslenme tarzı	23
2.1.8.4. Yaşam Stili.....	24
2.1.8.5. İmmobilizasyon	24
2.1.8.6. İlaçlar ve hastalıklar.....	25
2.1.9. Patogenez.....	25
2.1.10. Osteoporozda Klinik Bulgular.....	26
2.1.11. Osteoporozda Tanı Yöntemleri	27
2.1.11.1. Laboratuvar Yöntemleri.....	27
2.1.11.1.1. Kemik turnover belirteçleri	28
2.1.11.1.2. Osteokalsin	30
2.1.11.1.3. Total ve kemiğe spesifik alkalen fosfataz	30
2.1.11.1.4. Prokollajen peptidler.....	31
2.1.11.2. Kemik yıkım markırları	31
2.1.11.2.1. İdrar kalsiyumu	31
2.1.11.2.2. İdrar hidroksiprolini	32
2.1.11.2.3. İdrar piridinolini ve deoksipiridinolin.....	32
2.1.11.2.4. Tip I kollajen telopeptid	32
2.1.11.2.5. Asit fosfataz.....	33
2.1.11.3. Görüntüleme yöntemleri	33
2.1.11.3.1. Konvansiyonel radyografiler.....	33
2.1.11.3.2. Single X- Ray absorpsiyometri (SEXA)	33
2.1.11.3.3. Dual enerji X-Ray absorpsiyometri (DEXA)	33
2.1.11.3.4. Kantitatif bilgisayarlı tomografi	34
2.1.11.3.5. Kantitatif ultrason (QUS)	35
2.1.11.4. Kemik sintigrafisi.....	35
2.1.11.5. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG).....	36
2.1.11.6. Kemik biyopsisi	36
2.1.12. Postmenapozal osteoporoz tedavisi ile ilgili genel bilgiler	36
2.1.12.1. İlaç tedavisi	36
2.1.12.1.1. Kalsiyum ve D vitamini.....	37
2.2. D Vitamini ve Osteoporoz İlişkisi	37
2.2.1. Bifosfonatlar.....	38
2.2.2. Denosumab.....	38
2.2.3. Kalsitonin	39
2.2.4. Selektif oksijen modülatörleri (SERM).....	39
2.2.5. Anabolik steroidler	39
2.2.6. Sodyum florid	39
2.2.7. Parathormon	40
2.2.8. Stronsiyum	40
2.2.9. Kombinasyon Tedavisi ve Ardışık Tedaviler	40
2.2.10. İlaç Dışı Tedaviler.....	41
2.2.10.1. Beslenme	41
2.2.10.1.1. Fiziksel aktivite.....	41
2.3. İrisin.....	41
2.3.1. İrisinin yapısı	42
2.3.2. İrisin hormonunun sentezi ve dokulara dağılımı.....	42
2.3.3. İrisin hormonunun ana fizyolojik ve biyokimyasal etkileri.....	43
2.3.4. İrisin hormonunun egzersiz ile ilişkisi.....	44
2.3.5. İrisinin kemik metabolizması üzerine etkileri	47

2.3.6. Vücut kitle indeksi ve irisinin bağlantısı.....	47
2.4. İzoprostanlar ve Prostaglandinler	48
2.4.1. İzoprostanların yapısı ve oluşumu	48
2.4.2. İzoprostanların diğer biyolojik aktiviteleri	49
2.4.3. İzoprostanların ölçüm yöntemi	50
2.4.4. 8-izoprostan (PG F2)	50
3. MATERYAL VE METOT	52
3.1. Hasta Seçimi ve Örneklerin Toplanması	52
3.1.1. Biyokimyasal değerlendirme	52
3.2. İstatistiksel Analiz	53
4. BULGULAR.....	54
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLERI.....	63
KAYNAKLAR	64
ÖZ GEÇMİŞ	75

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALP	: Alkalen fosfotaz
ALT	: Alanin transaminaz
AST	: Aspartat transaminaz
BMD	: Body mineral density (Vücut Mineral içeriği)
VKİ	: Body mass index (Vücut kütle indeksi)
Ca	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CRP	: C-reaktif protein
DEXA	: Dual enerji x-ray absorpsiyometri (Çift enerjili X-ışını absorpsiyometri)
DFA	: Dual foton absorpsiyometri (Çift foton absorpsiyometri)
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FNDC5	: Fibronektin type 3 domain containing 5 (Fibronektin tip 3 alanı içeren 5)
FSH	: Follicle-stimulating hormone (Folikül uyarıcı hormon)
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
PTH	: Parathormon
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
8-İZ0-PROSTAGLANDİN F_{2α}	: 8-iso-PGF _{2α}

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 2.1. Kemiğin Trabeküler ve kortikal kısmı	4
Şekil 2.2. Osteoblast farklılaşması	6
Şekil 2.3. Başlıca kemik hücresi türleri	8
Şekil 2.4. Glukokortikoidlerin osteoporoz oluşturma mekanizmaları.....	13
Şekil 2.5. Normal kemik ve osteoporotik kemik görüntüsü	15
Şekil 2.6. Tüm vücut kemik sintigrafisi	36
Şekil 2.7. İrisinin Vücutta sentezlendiği dokuların şematik gösterimi.....	43
Şekil 2.8. Egzersiz yolu ile irisin salınımı	45
Şekil 2.9. İrisinin beyaz yağ dokusunda kahverengileşmeye etkisi	45
Şekil 2.10. 8-iso-PGF _{2α} 'nın kimyasal yapısı	51

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa No

Çizelge 2.1. Kemiğin gelişimini ve yeniden yapılanmasını kontrol eden faktörler ve hormonlar	10
Çizelge 2.2. Dünya sağlık örgütünün osteoporoz tani kriterleri	16
Çizelge 2.3. Osteoporoz oluşumu için risk etmenleri.....	17
Çizelge 2.4. Osteoporozun kökenlerine göre sınıflandırılması	19
Çizelge 2.5. Osteoporoz oluşumuna etkisi bulunan risk faktörleri	21
Çizelge 2.6. Osteoporoz tanısında kullanılan temel laboratuvar testleri	28
Çizelge 2.7. Osteoporoz tanısında kullanılan ikinci basamak testler	28
Çizelge 2.8. Kemik Turnover Markırları.....	29
Çizelge 4.1. Hasta ve kontrol grubuna ait rutin biyokimya analiz sonuçları ve demografik veriler	55
Çizelge 4.2. 8-iso-PGF _{2α} ve İrisinin gruplar arası düzeyleri.....	56
Çizelge 4.3. irisin ve VKİ arasındaki korelasyon analizi	56
Çizelge 4.4. D Vitamini ile VKİ arasındaki korelasyon analizi	56
Çizelge 4.5. 8-iso-PGF _{2α} (pg/mL) ile VKİ arasındaki korelasyon analizi	56
Çizelge 4.6. Hasta ve kontrol grubu irisin seviyeleri.....	57
Çizelge 4.7. Hasta ve kontrol grubu 8-iso-PGF _{2α} düzeyleri	57
Çizelge 4.8. Hasta ve kontrol grubu D vitamini düzeyleri.....	58

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Osteoporoz, kemik dokusunun miktarının azalmasına, düşük kemik kütlelerine ve kemik yapısının bozulmasına bağlı olarak gelişen kemiğin kırık riskinin ve kırılabilirliğinin artması ile karakterize edilen çok yönlü sistemik ve metabolik bir hastalıktır(Yanikkerem ve ark, 2003; Küçük, 2018).

Osteoporoz kelimesi yunan dilinde ‘‘osteon’’ (kemik) ve ‘‘poros’’ (küçük delik) kelimelerinden köken almaktadır. Yapılan otopsiler sırasında insan kemiklerinde izlenen kavileri tanımlamak için Fransız patolog Jean Lobstein tarafından kullanılmıştır. Yaşlanan Nüfus ile birlikte ölüm yaşının artmasına bağlı olarak prevalansı artmıştır ve yaşlanan dünya nüfusu ile önemi artmakta olan bir problemdir. Bu nedenle osteopoz 1994’ de WHO tarafından öncelikli sağlık sorunu olarak tanımlanmıştır. Kırık oluşumu ve kemik mineral yoğunluğunu kapsayan bir ‘osteoporoz’ tanımı geliştirilmiştir (Yanikkerem ve ark, 2003; Küçük, 2018; Yardımcı, 2019).

Osteoporoz, hayat boyunca birden çok faktörden etkilenecek gelişen bir hastalıktır. Bu faktörler; Cinsiyet, yaş, hormonlar, genetik faktörler, egzersiz, beslenme gibi faktörlerdir.(Yanikkerem ve ark, 2003; Büyükturan ve ark, 2018) . Osteoporozun kısa ve uzun dönem sonuçları arasında; fiziksel yetersizlik, ağrı, tedavi maliyetinde ve kırık oluşumu riskinde artış, yaşam kalitesinde bozulma, bulunmaktadır (Büyükturan ve ark, 2018). Osteoporozun en belirgin bulguları kalça, ön kol ve vertebrada oluşum gösteren kırıklardır. Morbitidesi en yüksek olması sebebiyle en önemlisi kalça kırıklarıdır(Kışlak ve ark, 2019).

Menopoz, kadınlarda östrojen ve progesteron hormon üretiminin azalmasıyla birlikte, overlerin aktivitesinin sonlanması ve menstruasyonun kalıcı olarak kesilmesi durumudur. Menopoz sonrası dönem, kadınlar için postmenopoz olarak adlandırılır. Postmenopozal dönem, kadınlarda son menstruasyon döngünün ardından başlayan bir süreçtir, bu durum doğal veya doğal olmayan nedenlerle gerçekleşebilir (Budak, 2023).

Irisin, düzenli egzersiz yapıldığında ortaya çıkan ve vücutta enerji harcamasını artıran bir protein olarak bilinir. Beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürerek metabolizmayı destekler ve metabolik hastalıklardan korunmada etkili olabilir (Doğan, 2018).

8-izo-prostaglandin $F_{2\alpha}$, plazma lipoproteinlerinde oksidatif zarar vererek hücrelerin DNA ve protein yapısını bozarak, ateroskleroz riskini artırabilir. İzoprostanların (8-izo-prostaglandin $F_{2\alpha}$ 'nın bir izomeri) üretimi oksidatif stres mevcudiyetinde artar (Esen, 2014)

Bu çalışmada, postmenopozal osteoporozlu hastalarda İrisin ve 8-izo-prostaglandin $F_{2\alpha}$ düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. İleriye dönük olarak, irisin hormonunun osteoporoz tedavisinde potansiyel bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçlamaktayız



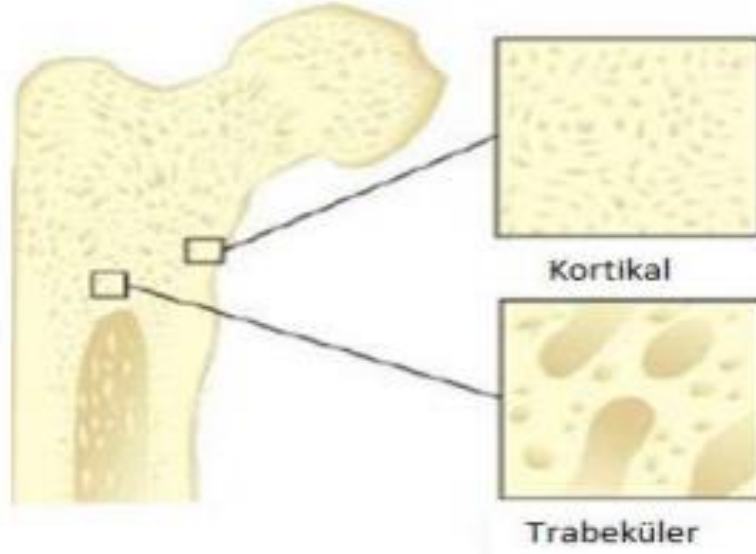
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Yapısı

Kemik doku, bir dizi fizyolojik ve mekanik görevi olan hücresel bir yapıdır ve sert ve kalsifiye bir matris tarafından çevrilidir. Kemikler, kırıldak, lenf damarları, ligamentler, bağ doku, sinir lifleri ve kan damarları gibi çeşitli dokuların birleşimiyle iskelet sistemini oluşturur. İskelet sistemi ve kemik doku, vücutta önemli fizyolojik işlevlere sahiptir insal ve ark, 2017).

İskelet sistemi, vücuda mekanik destek sağlamanın yanı sıra kemik iliğini barındıran ve iç organları koruyan özel bir doku sistemidir. Vücuttaki fosfor ve kalsiyumun büyük bir kısmını içerir (%99) (Küçüker, 2018). Makroskobik olarak, kemik dış kısmına sıkı kemik veya kortikal denirken, iç kısmına trabeküler veya süngerimsi kemik denir. Kortikal ve trabeküler kemik, benzer hücre tiplerini ve matriks elemanlarını içermekle birlikte, yapısal ve işlevsel farklılıklar gösterir (Beyazal, 2007).

İskelet sisteminin %20'sini trabeküler kemik, %80'ini ise kortikal kemik oluşturur. Kortikal kemik, uzun kemiklerin gövdesinde ve kafatası kemiklerinde bulunurken, trabeküler kemik, vertebra ve uzun kemiklerin iç kısmında bulunur (Vahabov, 2017). Trabeküler kemik, osteoblastik prekürsörler ve hematolojik yönden zengin bir kaynak sağlar. Kortikal kemik, kemik iliğinde bulunan elementler için çatı görevi yaparken iç destek sağlar. Trabeküler ve kortikal kemik arasındaki temel fark mikroskobik olarak trabeküler kemikte bulunan boşluklu yapıdır (Baş, 2018). Şekil 2.1 'de kemik yapısının trabeküler ve kortikal kısmı gösterilmektedir.



Şekil 2.1. Kemiğin Trabeküler ve kortikal kısmı

Kemiğin makro yapısı kompakt ve süngerimsi kemik dokusundan oluşmaktadır. Kompakt ve süngerimsi kemik aynı hücrelerden yapılmış olsa da organize ediliş biçimleri farklılık göstermektedir. Kompakt kemik sıkıştırma kuvvetlerine dayanabilmesi için yoğundur. Süngerimsi kemik ise boşluklu alanlara sahip olmakla birlikte destekleyici ve hafiftir. Değişen vücut ihtiyacını karşılayabilmek için yeniden şekillendirilebilir (Koçak, 2022).

2.1.1. Kemik Mineral Bileşimi

Kemikler mineralize olmuş bağ dokudan ibarettir. Esas mineral hidroksi apatitlerdir. Kemik mineralinin ana formunu hidroksi apatit kristalleri geri kalan kısmını ise amorf fosfat kalsiyum bileşikler oluşturmaktadır (Karakuş, 2018; Teker, 2021).

2.1.1.1. Kalsiyum (Ca)

İnsan vücudunda en fazla bulunan elektrolit kalsiyumdur. Kalsiyumun %99'u vücudumuzda hidroksiapatitlerde depolanmaktadır. Geri kalanı ise hücre dışı sıvılarda depolanmaktadır. Serumdaki Kalsiyumun %45'i iyonize, %40'ı albümine bağlı ve %15'i de sülfat, sitrat, laktat ve fosfat gibi organik anyonlarla kompleks haldedir.

İyonize kalsiyum seviyesinin ekstraselüler sıvıda sabit kalması, kalsiyum metabolizmasının temel düzenlenme mekanizmasıdır. Bu dengeyi sağlamak için kalsitonin, D vitamini ve PTH birlikte çalışır. Ayrıca böbrekler, kalsiyumun atılımını artırarak veya

azaltarak serum kalsiyum seviyesinin dengelenmesine yardımcı olur. Uzun vadeli kalsiyum düzenlenmesinde, duodenumun etkisi en belirgin olanıdır. Bu düzenleme sürecini D vitamini bağımlı kalsiyum bağlayıcı protein (CaBP) aracılığıyla gerçekleştirir.

2.1.1.2. Fosfor (P)

Fosforun büyük bir kısmı (%85'i), kemiklerde bulunur. Geri kalanı ise hücresel bileşenlerin yapısında (ATP, RNA, DNA gibi) ve hücre zarındaki lipitlerde yer alır. Dolaşımdaki fosforun %70'i fosfolipit ve fosfoproteinlere bağlıdır. Ancak, %30'luk bir kısmı inorganik fosfat formunda dolaşır ve klinikte sadece bu form rutin olarak ölçülür.

2.1.1.3. Magnezyum (Mg)

Vücuttaki magnezyumun büyük bir kısmı (%66'sı) kemiklerde depolanırken, kalanı hücre içinde bulunur. Bağırsaklardan magnezyumun emilimi ise yine D vitamini tarafından düzenlenir (Çalışkan, 2018).

2.1.2. Kemik Matriksi

Kemik matriksi, kemik ağırlığının yaklaşık olarak %35'ini oluşturur. Matriksin büyük bir kısmı (%90'ı), kollajen ve diğer kollajen dışı proteinlerden oluşur. Kollajenin çoğunluğu tip 1 kollajenden meydana gelir ve osteoblastlar tarafından sentezlenir. Kemik yıkımı sırasında, kollajenaz ve diğer enzimler tarafından kollajen parçalanır, böylece glikozidler, hidroksiprolin, hidroksilizin, prinidium ve deoksipiridinium içeren peptitler oluşur. Bu peptitler dolaşıma geçer ve idrarda ölçülürler, bu da kemik yıkımının önemli biyokimyasal belirteçlerinden biridir.

2.1.3. Kemik Hücreleri

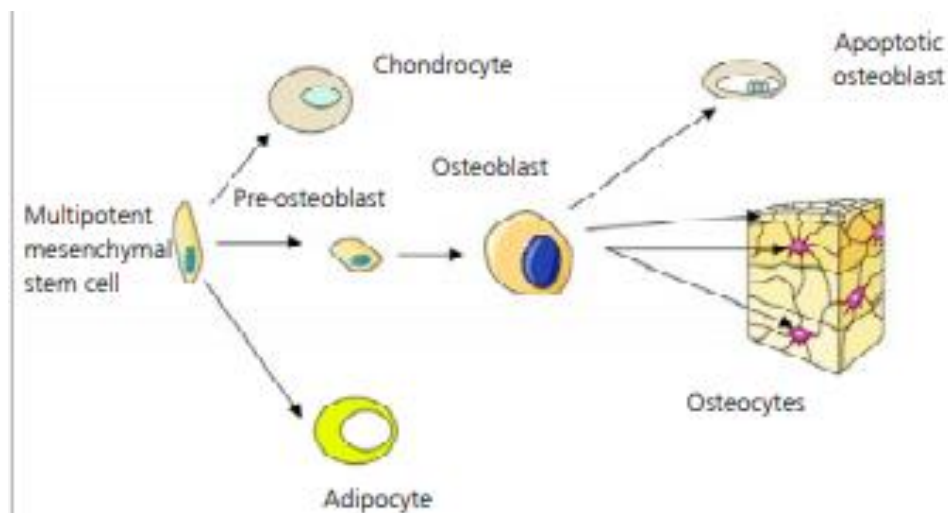
Kemik, sert bir dokudur ancak çeşitli hücre tiplerini ve kan damarlarını içeren canlı bir yapıya sahiptir. Kemik, yeniden düzenlenmesinde ve yapısında önemli roller üstlenen çeşitli hücre tiplerini içerir. Bu hücreler arasında osteoblastlar, osteoprogenitör (osteoblast öncülü) hücreler, osteositler ve osteoklastlar yer alır. Osteoklastlar dışındaki hücre tipleri, kemik iliğinin mezenkimal kök hücre popülasyonundan türemiştir; osteoklastlar ise kemik iliğinin hematopoietik hücrelerinden gelir (Tunçay, 2013).

2.1.3.1. Osteoblastlar

Osteoblast hücreleri, kemik matriksini sentezleyen, mezenkimal kökenli ve kalsiyum salgılayan hücrelerdir. Osteoklastların büyümesi, olgunlaşması ve fonksiyonunu destekleyerek mikroçevre oluştururlar.

Osteoblastlar, kemik yüzeyinde bulunan ve kemik hücrelerinin %4-6'sını oluşturan kübik şekilli hücrelerdir. Kemiği oluşturma fonksiyonuna sahiptirler. Kemik matriks proteinlerini ve tip 1 kollajen liflerini sentezleyerek ve salgılayarak osteoid doku oluştururlar. Polarize hücreler olarak bilinen osteoblastlar, osteoidi kemik matrisine doğru salgırlar. Osteoblastlar, mezenkimal kök hücrelerden üretilirler. Endoplazmik retikulum, Golgi cisimcikleri ve salgı vezikülleri bulunur. Ayrıca, kalsiyum bağlayıcı osteonektin, osteokalsin, glikozaminoglikanlar (GAG), glikoproteinler ve alkalın fosfataz gibi maddeler salgırlar.

Alkalın fosfataz, osteoblastların aktif olduğunu gösteren önemli bir enzimdir. Osteoblast sitoplazmaları alkalın fosfataz enzimi yönünden zengindir ve kalsiyumun kemik matriksinde kalsiyum fosfat halinde çökmesini sağlayarak matriksin kireçlenmesine katkıda bulunur. Osteoblastlar tarafından yeni sentezlenen ve kalsifiye olmayan kemik matriksine osteoid denir. Osteoblastlar, salgıladıkları osteoid doku içine gömülü olarak bulunurlar. Matriks kalsifiye olduğunda, osteoblastlar aktivitelerini azaltır ve daha düz bir şekil alarak osteosit haline gelirler. Hem osteoblastlar hem de osteositler, bölünme yeteneğine sahip olmayan hücrelerdir (Topaloğlu ve ark., 2017; Silva ve ark., 2015). Osteoblastın farklılaşması Şekil 2.2 de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Osteoblast farklılaşması

2.1.3.2. Osteoklastlar

Osteoklastlar, çok çekirdekli ve büyük hücrelerdir ve kemik rezorpsiyonundan sorumlu hücrelerdir. Kemik iliğinden köken alan monositlerin bir araya gelmesiyle oluşurlar. Çevrelerindeki mineralize matriksi ortadan kaldırarak kemik rezorpsiyonu işlevini yerine getirirler (Güray, 2011). Kemik oluşumu tamamlandığında ortaya çıkarlar ve kemikler son şekillerini aldığı anda ortadan kaybolurlar.

Osteoklastlar genellikle büyük yapıda hücrelerdir ve çok çekirdekli vakuoller ve mitokondri açısından zengindirler. Kemik iliği hematopoietik kök hücrelerinden köken alırlar ve monosit kaynaklı oldukları için mononükleer fagositik sistemde yer alırlar. Sitoplazmaları genellikle bol miktarda lizozom içerir. İçerdikleri çeşitli lizozomal enzimleri, kemik dokusuna yönelik olarak sitoplazmalarında bulunan uzantılar aracılığıyla dışarı salarak kemikleri eritmeye çalışırlar. Bu süreçte, kemik yüzeyinde bulunan yerlerde oyuklar açarlar

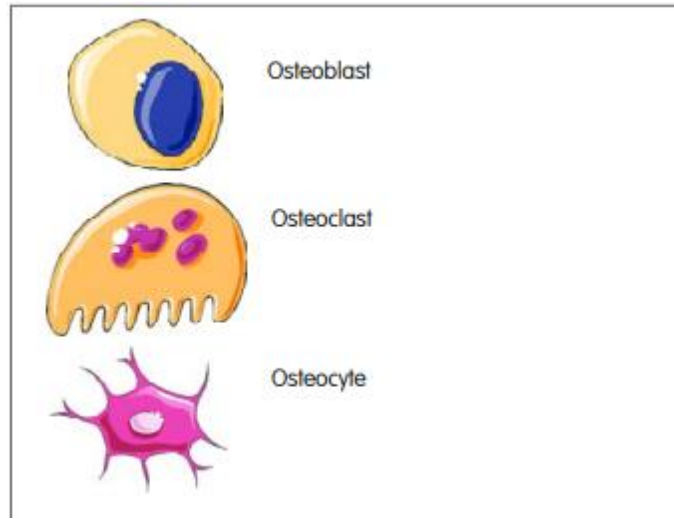
Parathormon, kemiklerdeki osteoklastların sayısını ve faaliyetini artırarak kemik rezorpsiyonunu teşvik eder ve bunun sonucunda kan kalsiyum seviyelerini yükseltir ve bu oyuklara Howship lakünaları adı verilir.

Kemik oluşumu sırasında, osteoklastlar trabeküler kemiklerin dış yüzeylerinde veya kompakt kemiklerin iç kısımlarında yer alarak bu bölgeleri parçalarlar; aynı zamanda osteoblastlar da yeni kemik doku üretirler. Bu süreç, kemik dokusunun büyüebilmesini ve genişleyebilmesini sağlar. Ayrıca, yaşlanan ve hasar gören kısımları yenileyerek taze kemik dokusu oluştururlar (Topaloğlu ve ark., 2017).

2.1.3.3. Osteositler

Osteositler, olgun hücrelerdir ve osteoblastlardan türemişlerdir. Diğer hücrelere kıyasla metabolik olarak daha az aktiftirler ve kemik hücrelerinin büyük bir kısmını oluştururlar (%90-95). Kemik dokusuna gömülerek, kemik boyunca sitoplazmik uzantılar geliştirirler ve diğer osteositlerle iletişim kurmak için bir ağ oluştururlar. Bu ağ aracılığıyla fosfat dengesini düzenlerler ve mekanik stres sinyallerini algılayarak kemik rezorpsiyonunu veya oluşumunu uyarmak için biyolojik aktiviteye dönüştürürler. Osteositler, osteoblastik aktivitenin final aşamasını temsil eder ve kendiliğinden yenilenemezler. Osteoblastlarla benzer belirteçlere sahip olmalarının yanı sıra, osteositler özel bir belirteç olan CD44'e ve güçlü bir membran reseptörüne sahiptirler (Akdoğan ve ark., 2023).

Başlıca kemik hücresi tipleri Şekil 2.3'te gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Başlıca kemik hücresi türleri

2.1.4. Kemikğin yeniden yapılanması (Remodelingi)

Kemik dokusu, metabolik, beslenme, endokrin ve metabolik koşullara duyarlı dokular tarafından oluşturulur. Dayanıklılığı ve sertliği olmasına rağmen, dinamik bir yaşayan dokudur. Hem içsel hem de dışsal uyarıcılara yanıt olarak yeniden şekillendirme yeteneğine sahiptir. Olgun kemik dokusunda metabolik aktivite, aktivasyon, rezorpsiyon, reversiyon ve formasyon adı verilen iki zıt mekanizma tarafından sürdürülür (Evlice, 2012).

Aktivasyon fazı, kemik yüzeyindeki bir bölgenin dinlenme döneminden sonra faaliyete geçme sürecidir.. Osteoklastlar, kemik yüzeyine çekim ve tutunma mekanizmaları oluşturmak için bir araya gelirler. Bu süreçte osteokalsin, osteopontin, ve osteonektin gibi proteinler, osteoklastların kemik yüzeyine tutunmasında önemli rol oynarlar. Yetişkin bir iskelette her 10 saniyede bir aktivasyon fazı gerçekleşir (Küçüker, 2018).

Rezorpsiyon fazı, kemik mineralini çözerek organik matriksi parçalayan bir grup osteoklastın etkin olduğu aşamadır. Kemik rezorpsiyonu sırasında, osteoklastlar kemik yüzeyinde yaklaşık olarak günde 20 mm derinliğinde bir yıkım gerçekleştirir ve 4-12 günlük bir süre içinde 40-60 mm derinliğinde bir boşluk oluştururlar. Multinükleer hücrelerin yerini, rezorpsiyon yeteneği olan mononükleer hücreler alırken, sonraki 7-10 gün boyunca, kolajenden yoksun, proteoglikanlar, glikoproteinler ve asit fosfatça zengin bir dolgu maddesi depolanır. Bu aşama, dönüşüm fazı olarak adlandırılır.

Reversal fazı, osteoklastların kemik yıkımını tamamladıktan sonra başlayan bir aşamadır ve geri dönüşüm fazı olarak da bilinir. Yıkım boşluğunda osteoklastlar ve

makrofaj benzeri mononükleer hücreler belirir. Bu hücreler yıkım alanında yer alır ve yeni kemiği eski kemiğe bağlayan sement benzeri bir madde oluşur. Diğer hücreler ise bu aşamada o bölgede preosteoblastlara benzeyen hücrelere dönüşür. Geri dönüşüm fazı, kortikal kemikte 4 gün, trabeküler kemikte ise 9 gün sürebilir. Yıkımdan yapıma geçişin kritik bir aşaması olan bu faz, kemik yeniden yapılanma sürecinde önemli bir role sahiptir.

Formasyon fazı, kırılan kemiklerin yeniden inşa edildiği aşamadır. Preoblastlar osteoblastlara dönüşerek kemik yüzeyine yerleşirler. İlk olarak, matriksin sentezi ve bir bekleme süreci başlar, ardından matriksin mineralizasyonu gerçekleşir. Yapım dönemi, kırılan kemik kısmına eşit miktarda yeni kemik yapılanma kadar devam eder (Ulukoca, 2019).

Bu süreç, kemik remodelingi olarak da bilinir, yani kemik yeniden yapılandırılması. Bu iki işlev sayesinde, kemik normal işlevini sürdürür (Evlice, 2012).

Kemik yapılanması veya modelling süreci, çocukluk döneminden itibaren başlar ve kemik kütlesi genellikle 12-15 yaş arasında zirveye ulaşır. Bu dönemde, kemik oluşumu özellikle ergenlik çağında artan gonadal steroidler ve büyüme hormonu salgılarıyla hızlanır. Doruk kemik kütlesini etkileyen faktörler arasında hormonal durum (kadın, erkek), genetik yatkınlıklar, ırksal farklılıklar ve bireye özgü faktörlerin yanı sıra egzersiz ve kalsiyum alımı gibi çevresel etmenler de önemlidir. Kemik yapımı ve yıkımı, sistemli bir şekilde gerçekleşir. Kemikteki bu yeniden yapılanma süreci, 106 farklı bölgelerde bulunan BMU'lar (Kemik Multiselüler Üniteleri) tarafından ardışık olarak gerçekleştirilir. BMU'lar genellikle kortikal kemikte aktiftir, ancak trabeküler kemikte de bulunabilirler. Bu değişimler, kemikte meydana gelen mikro hasarların tamir edilmesi için gereklidir (Sözen, 2013). Kadınlarda menopoz sonrası dönemde kemik döngüsünün artmasıyla birlikte büyük miktarda yeniden yapılanma alanları (remodelling) ortaya çıkmaktadır. Bu durum sonucunda kemik mikroyapısında bozulma, kemik gücü ve kitlesinde azalma ve kırık riskinde artış görülmektedir. Östrojen hormonu remodelling üzerinde baskılayıcı bir etki göstererek osteoblastik ve osteoklastik aktivite arasında denge kurmaktadır. Östrojen eksikliğinde ya da yetersizliğinde osteoklastik aktivite daha baskın hale gelir ve kemik rezorpsiyonu artar (Sakin ve ark, 2013). Kemiğin gelişimi ve yeniden yapılanması bir çok faktör ve hormon tarafından kontrol edilmektedir. Bunlar Çizelge 5' de gösterilmiştir (Özkan, 2015). Kemiğin gelişimini ve yeniden yapılanmasını kontrol eden faktörler ve hormonlar Çizelge 2.1 de açıklanmıştır.

Çizelge 2.1. Kemiğin gelişimini ve yeniden yapılanmasını kontrol eden faktörler ve hormonlar

UYARICILAR	KEMİK YIKIMI	KEMİK YAPIMI
SİTOKİNLER	IL 1 α ve β IL-6 Tümör Nekrozis Faktör α – β Transforming Growth Faktör α Koloni Stümüle Edici Faktör	İnsülin like growth faktör 1-2 Transforming Growth Faktör β Fibroblast Growth Faktör Platelet Kökenli Büyüme Faktörü Tümör Nekrozis Faktör α
HORMONLAR	Parathormon 1,25(OH)Vitamin D Tiroid Hormonları Glukokortikoidler(in vivo)	Parathormon 1,25(OH)Vitamin D İnsülin Büyüme Hormonu Glukokortikoidler(in vivo)
DİĞER FAKTÖRLER	Prostoglandinler	Florid
BASKILAYICILAR		
SİTOKİNLER	Gama-interferon Transforming Growth faktör- β İnterlökin-4	
HORMONLAR	Kalsitonin Östrojen Progesteron Glukokortikoidler(in vitro)	

2.1.5. Kemik metabolizmasını etkileyen unsurlar

2.1.5.1. Hormonlar

2.1.5.1.1. Parathormon

Parathormon 84 aa içeren polipeptid yapısında bir hormondur. Görevi ekstraselüler kalsiyum miktarını normal sınırdan tutmaktır. Kemik dokusu üzerinden birden fazla etkileri bulunmaktadır. Parathormon ile kemikte en fazla etkilenen hücre osteoklastlardır. Parathormon için kemik dokusundaki hedef hücreler ise osteoblastlardır.

Parathormonun kemik üzerindeki etkisi iki yönlüdür. Sürekli olarak verildiğinde kemik kaybına yol açarken, aralıklı olarak verildiğinde kemik oluşumunu teşvik eder. Parathormon, preosteoblastların sayısını artırarak ve osteoblastlara dönüşümü artırarak kemik yapımını uyarır. Aynı şekilde, kemik rezorpsiyonu üzerindeki etkisi de osteoblastlar

aracılığıyla gerçekleşir. Osteoblastlar tarafından üretilen osteoprotegerin, osteoklastların gelişimini ve aktivasyonunu azaltarak kemik rezorpsiyonunu önler. Ancak, Parathormon, osteoprotegerin sentezini inhibe ederek osteoklast aktivasyonuna ve dolayısıyla kemik rezorpsiyonuna neden olur. Parathormonun osteoblastlar üzerindeki etkileri doza bağlı olarak değişir. Yüksek dozlarda kemik oluşumunu engellerken, düşük dozlarda kemik oluşumunu teşvik eder. Parathormonun böbrek üzerindeki etkisiyle, kalsiyum, fosfat ve diğer iyonların renal tübüler transportu düzenlenir (Alı, 2023).

2.1.5.1.2. Kalsitonin

Kalsitonin, tiroid bezinin C hücrelerinde üretilen 32 aminoasitlik bir peptid hormondur. Kemik yıkımını önlemeye yardımcı olur. Osteoklastlarda kalsitonin reseptörleri bulunmaktadır ve bu hormon, osteoklastların faaliyetlerini hızla baskılayarak kemik yıkımını azaltır. Bu nedenle, kalsitonin kemik yıkımını yavaşlatan en önemli hormonlardan biridir. Bilinen yan etkileri arasında yüz kızarması, mide bulantısı ve ishal bulunmaktadır. Ayrıca, serum kalsiyum seviyelerini düşürdüğü bilinmektedir (Soran, 2009).

2.1.5.1.3. D vitamini

Yağda çözünen D vitamini, vücutta hormon olarak işlev görmektedir. Kemik gelişimine, kemik yeniden şekillenmesine ve kalsiyum emilimine katkıda bulunur. Kemik homeostazını sağlamak ve kalsiyum serum seviyelerini düzenlemek önemli bir rol oynar. D vitamini, bağırsakta kalsiyum emilimini artırır ve kemikteki osteoklastların aktivitesini uyarmak gibi işlevlere sahiptir. Bu işlevlerin temel amacı, kalsiyumun vücutta kullanılabilirliğini artırmaktır (Özünel ve ark, 2021).

Güneş ışığına maruz kalmak, vücudun D vitamini ihtiyacını karşılamak için önemlidir; zira deride bulunan 7-dehidrokolesterol, güneş ışığına maruz kaldığında sentezlenerek D vitamini oluşturur. Gençlerde, derideki bu sentez nedeniyle, diyetle yeterli D vitamini bulunmasa bile eksiklik daha az görülür. Ancak yaşlanma süreciyle birlikte D vitamini alımı ve sentezi azalır, bu da eksikliğe yol açabilir. Diyetle alınan kolekalsiferol, D vitamini bağlayıcı proteine ve α -globüline bağlanarak karaciğere taşınır. Karaciğerde, 25(OH)D3 vitaminine dönüşür.

Bu dönüşüm D vitamininin diyetle alınan ve kutanöz üretilen miktarı yoluyla kontrol edilir. Böbrekte 1α hidroksilaz etkisiyle 1,25(OH)2D3 vitaminine dönüşür.

Vücutta meydana gelen çeşitli değişimler sonucunda kalsitirol adı verilen bir hormona dönüşmektedir. Kalsitirol kalsiyum ve fosforun emilimini arttırmaktadır. Yeterli mineral düzeyi olduğunda kemik formasyonu ve büyümesini uyarmaktadır. Bu etkisi ile kalsiyum ve fosforun kemiklere çökmesini sağlayarak, osteokalsin ve osteonektin gibi proteinlerin sentezinde rol oynar. Minerallerin diyabet ile yetersiz alımı sonucunda oluşan kalsiyum ve fosfor yetersizliğinde kemikten kalsiyum ve fosforu rezorbe ederek, kalsiyum serbestleşmesini sağlamaktadır (Çevik,1998) .

2.1.5.1.4. Östrojen

Östrojen hormonu kemik ve diğer dokulardaki reseptörlerle etkileşime girerek kemik sağlığına katkıda bulunmaktadır. Östrojen osteoklast apoptozunu düzenlemekle birlikte, eksikliğinde osteoklastlar daha uzun süre yaşayarak kemik emilimini arttırmaktadır. Kadınlar ve erkekler yetişkinlik döneminin başlamasıyla birlikte kemik kütlelerinde kayıp yaşamaya başlamaktadırlar. Menopoz dönemine yaklaştıkça kadınlarda endojen östrojen üretimi azalarak kemik mineral kaybı ve kemik yapısının zayıflamasına yol açmaktadır ve bu durumun sonucunda kırık riskinde artış gözlenmektedir (Çavak ve ark, 2020).

Postmenopozal osteoporozda, östrojenin hızla azalması nedeniyle kemik kaybı hızlanır. Doğal menopoz öncesi bilateral ooferektominin, kemik kaybını ve kalça kırığı riskini artırdığı bilinir. Ayrıca, doğal erken menopoz veya geç menarş ile ilişkili kısa doğurganlık süresi, perimenopozal dönemde kemik kütlelerinin azalmasına yol açabilir. Geç menarş öyküsü olan kadınlarda mineral yoğunluğunun daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (Bulca ve ark., 2014).

Östrojen eksikliğinde, D vitamini etkilerinin eksikliği nedeniyle bağırsaklardan kalsiyumun emilimi azalır. Ayrıca, paratiroid bezler üzerindeki etkilerin azalması sonucu artan parathormon (PTH), kemik rezorpsiyonunu artırır. Bu, remodeling dengesini yıkım yönünde değiştirir ve bu da kemik oluşumunu azaltarak osteoblastları ve kemik matriks proteinlerinin sentezini azaltır (Küçüker, 2018).

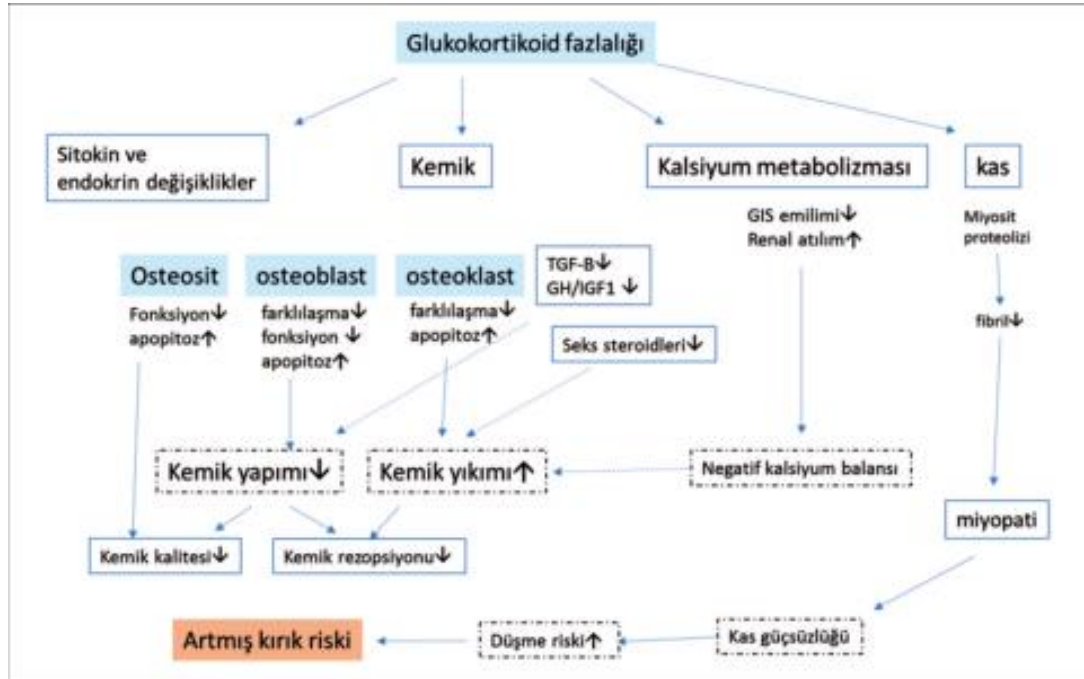
2.1.5.1.5. Glukortikoidler

Glukokortikoidler, bağışıklık sistemini baskılayarak ve iltihaplanmayı azaltarak birçok hastalığın tedavisinde kullanılır. Ancak, uzun süreli kullanımları, doza bağlı olarak çeşitli olası yan etkilere neden olabilir. Bu yan etkiler arasında kas-iskelet sistemi bozuklukları olan miyopati, osteonekroz, osteoporoz ve sarkopeni sıkça görülür. Ayrıca,

glukokortikoid kullanımı metabolik sorunlara yol açabilir; bunlar arasında diabetes mellitus, glukoz intoleransı, dislipidemi ve anormal yağ birikimi bulunur. Bu nedenle, glukokortikoidlerin istenmeyen etkileri önemlidir ve dikkate alınmalıdır.

Kemik üzerinde doğrudan etkilerinin yanı sıra, endokrin sistem değişiklikleri, sitokin artışı, kalsiyum metabolizması üzerine etkisiyle negatif kalsiyum denge oluşturması, osteoporoz ve kırık gelişimine başlıca yol açan mekanizmalardır. Glukokortikoidler kemik rezorbsiyonunu artırır, kemik yapımını azaltmaktadırlar (Uygur ve ark,2017).

Kemik kaybı, başlangıçta hızlı bir şekilde ortaya çıkar ve daha sonra yavaş bir tempoda devam eder. Kronik kullanımda, glukokortikoidler osteoklastlar aracılığıyla kemik yıkımını yavaşlatırken, kemik yapımını baskırlar. Bu etki özellikle trabeküler kemiği etkiler. Bu nedenle, tedaviye başlandıktan ilk aylarda bile vertebral kırık riskinde artışa neden olabilirler. Tedavi başladığında özellikle trabeküler kemik etkilenir, ancak uzun süreli kullanımda hem trabeküler hem de kortikal kemik etkilenir. Kırık riski en yüksek olduğu yerler sırasıyla vertebra, proksimal femur ve kaburgalardır. Kırık riski tedavi başladıktan sonraki ilk birkaç ayda en yüksektir, ancak tedavi kesildikten sonra risk azalır (Öneş,2019). Glukokortikoidlerin osteoporoz oluşturma mekanizmaları şekil 2.4 de gösterilmektedir.



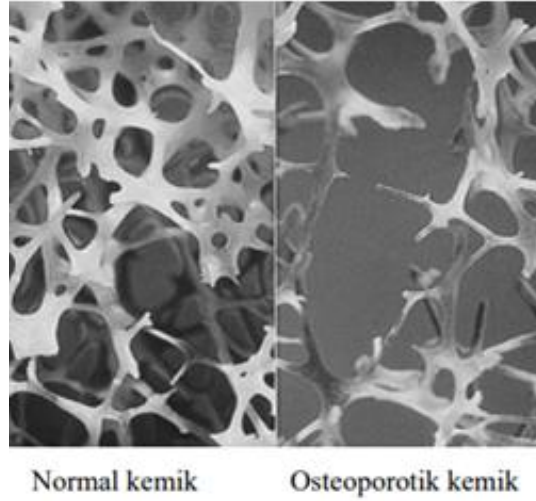
Şekil 2.4. Glukokortikoidlerin osteoporoz oluşturma mekanizmaları

2.1.5.1.6. Tiroid hormonları

Tiroid hormonları, metabolik değişikliklere neden olarak kemik döngüsünü etkiler. Hipertiroidi durumu, düşük kemik kütlesi ve artan kırık riski ile bağlantılıdır. Tiroid hormonları, kemik döngüsünü hızlandırarak kemik kaybına yol açarlar (Pala ve ark, 2008). Triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) hormonlarının doza bağımlı olarak kemik rezorpsiyonunu artırıcı etkileri vardır. Bu artan kemik yıkımı, kemik yapımıyla denge sağlanamadığı için osteoporozla sonuçlanabilir (Küçüker, 2018).

2.1.6. Osteoporoz

Canlı bir vücut dokusu olan kemikler doğumdan ölüme kadar, osteoblast hücreleri tarafından sürekli olarak sentezlenmektedir. Osteoblastlar kemiğin sert bir şekli almasını sağlayan “osteoid” denilen maddeyi sentezlemektedirler. Osteoblastlar kemik oluşturmakla görevlidirler. Yeni kemik dokusu oluştururken, osteoblastlar önce osteoid adı verilen bir matriks üretirler. Bu matriks, çoğunlukla kollajen ve diğer proteinlerden oluşur ve kemik mineralizasyonu için bir çerçeve sağlar. Ardından, bu osteoid matriksi mineralize olarak sertleşir ve kemik dokusu oluşur. Osteoblastlar, bu mineralize matriksin içine hapsedilir ve bu noktada osteosit adını alırlar. Osteositler, kemik içinde yer alan ve kemik dokusunun sağlığını koruyan hücrelerdir. Bu süreç, kemik formasyonu ve yeniden yapılanması için kritik öneme sahiptir. Osteositlerin inaktif olmuş haline osteoblast denilmektedir. Bununla birlikte yeniden kemik şekillenmesi olarak bilinen osteoklast hücreleri tarafından kemik döngüsüyle yıkılmaktadır. Osteoblastlar ve osteoklastlar vücudumuzda bir denge halinde bulunmaktadır. Osteoblastlar ve osteoklastlar arasındaki dengenin bozulması ile de osteoporoz oluşmaktadır (Yardımcı, 2019; Özünal, 2022; Şıklar, 2022) . Normal kemik ve osteoporotik kemik görüntüsü şekil 2.5 de gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Normal kemik ve osteoporotik kemik görüntüsü

Osteoporoz, kemik yoğunluğunun azalması ve kemik dokusunun incilmesiyle karakterize edilen bir durumdur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), osteoporozu "bir kişinin kemik mineral yoğunluğunun, aynı cinsiyet ve etnik kökene sahip genç sağlıklı bir yetişkinin ortalama kemik mineral yoğunluğuyla karşılaştırıldığında, belirli bir eşik değer altına düşmesi" olarak tanımlar (Kışlak ve ark, 2019) .

Osteoporozun değerlendirilmesinde yaygın olarak T ve Z skorları kullanılır. T skoru, kemik mineral yoğunluğunu genç ve yetişkinlere göre değerlendirmek için kullanılırken, Z skoru cinsiyet ve yaşa göre değerlendirme yapmak için kullanılır. Tanı koymada en sık kullanılan parametre T skorudur. T skoru, kişinin kemik mineral yoğunluğunu, genç yetişkin popülasyonunun kemik mineral yoğunluğu ortalaması ve standart sapması ile karşılaştırarak belirlenir (Akpolat, 2008).

$$T \text{ skoru} = \frac{\text{ölçülen KMY} - \text{ortalama genç erişkin KMY}}{\text{Genç erişkin SD}}$$

Z skoru ise toplumun standart sapması olarak ifade edilmekle birlikte kemik mineral yoğunluğunu genç erişkin ortalaması yerine hastanın akranlarının ortalama kemik mineral yoğunluğu ile kıyaslanmasıdır. Cinsiyet, yaş, etnik köken için sağlıklı bir bireyin z skoru :

$$Z \text{ skoru} = \frac{\text{ölçülen kemik mineral yoğunluğu} - \text{yaş uyumlu ortalama kemik mineral yoğunluğu}}{\text{yaş uyumlu standart sapma}}$$

Bağıntısından hesaplanmaktadır.

T skoru kadar yaygın kullanılsa da hastanın kadın ve erkek yaşlılarına göre osteoporoza bağlı kırık riskini ifade eder. (Gündüz, 2004). Dünya sağlık örgütü kemik yoğunluğuna göre osteoporozu aşağıdaki gibi tanımlamıştır;

DSÖ'nün osteoporoz tanı kriterleri Çizelge 2.2'de verilmiştir.

Çizelge 2.2. Dünya sağlık örgütünün osteoporoz tanı kriterleri (Küçüker, 2018)

SINIFLAMA	T SKORU
Normal	-1, 0 SD'nin altında olması
Osteopeni (düşük kemik kitlesi)	-1, 0 SD ve -2, 5 SD arasında olması
Osteoporoz	-2, 5 SD'dan fazla olması
Yerleşmiş osteoporoz	-2, 5 SD'nın üzerinde olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık saptanması.

SD: Standart deviasyon

Osteoporoz tanımı, farklı şekillerde yapılmaktadır. 1996 yılında yapılan Amsterdam' daki Dünya Osteoporoz Kongresi'nde osteoporozun tanımı yeniden düzenlenmiştir. Yapılan bu tanımlama, kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesinde yaygın olarak kullanılan dual enerji X-ışını absorpsiyometri (DXA) cihazıyla yapılan ölçümlere dayanmaktadır (Özdemir, 2015; Küçüker, 2018).

Osteoporozda öncelikli olan kırık oluşmadan önce risk altındaki bireyleri tespit ederek önleyici tedavi uygulamaktır. İleri yaş, kendisi veya birinci derece yakınlarında osteoporotik kırık öyküsü, düşük vücut kitle indeksi (VKİ) gibi risk faktörlerinin varlığına göre bireyler tetkik edilerek kırık riski değerlendirilmeye çalışılır (Kanat ve ark, 2008). Osteoporoza bağlı kırık tedavilerinin ve hastada yarattığı tahribatın tedavisinin yüksek maliyetli olması sebebiyle osteoporozdan korunma yöntemlerinin geliştirilmesi önerilmektedir. Kemik metabolizmasını olumlu yönde etkileyen yaşam şekli ve beslenme ve osteoporoza bağlı farkındalığın sağlanması osteoporozun önüne geçmeden çok önemlidir (Akyol, 2019) . Osteoporoz ve yaşlanmaya bağlı olarak iskelet-kas sisteminde görülen önemli değişikliklerden birisi ise postür deformasyonlarıdır(Büyükturan ve ark, 2017).

Çoğu insanda semptom vermeden ilerler ve kırıklar ile ortaya çıkar. Genellikle elli yaş üzeri postmenapoz dönemindeki kadınlarda sıklıkla görülen iskelet kas sistemi problemlerindendir. Tedavi edilebilir bir durum olmasına rağmen önemli bir halk sağlığı oluşturmaktadır (Kanat ve ark, 2008; Büyükturan ve ark, 2018; Akyol ve ark, 2019). Postmenopoz döneminde büyük oranda östrojen üretimindeki düşüş ; kemik döngünün

artmasına ve sürekli olarak kemik kaybına sebep olmaktadır. D vitamini ve kalsiyum yönünden eksik beslenme, fiziksel aktivite yetersizliği, fazla miktarda alkol ve sigara kullanımının değiştirilmesi osteoporoz risk faktörlerinin azalmasını sağlar (Akyol ve ark, 2019) . Osteoporoz oluşumu için risk etmenleri Çizelge 2.3 de verilmiştir.

Çizelge 2.3. Osteoporoz oluşumu için risk etmenleri (Akyol ve ark, 2019) .

Kişisel durum ve Yaşam şekli ile ilgili faktörler	Alkol (≥3 kadeh/gün) Aluminyum(ör: antiasitler) Aşırı Vit A alımı Sık düşmeler Yüksek kafein alımı Fazla tuz alımı İmmobilizasyon Sedanter yaşam Düşük beden kitle indeksi Diyette az kalsiyum alımı Tütün kullanımı(aktif veya pasif) D Vitamini yetersizliği Demans Kadın cinsiyet Beyaz ırk	Diğer Hastalıklar	Alkolizm Amiloidoz Kronik metabolik asidoz Konjestif kalp yetersizliği Depresyon Amfizem Terminal dönem böbrek hastalığı Epilepsi İdiopatik Skolyoz Multiple Skleroz Musküler Distrofi Post-transplant kemik hastalığı Yetişkin olan önceki kırık öyküsü Sarkoidoz Organ Transplantasyonu
Genetik hastalıklar	Kistik fibroz Ehler-Danlos sendromu Gaucher Sendro Glikojen depo hastalığı Hemokromatoz Homosistinüri Hipofosfataziya İdiopatik hiperkalsiüri Marfan sendromu Menkes hastalığı Osteogenezis Imperfekta Ebeveynlerde kalça fraktürü öyküsü Porfiri Riley-Day sendromu Epidermolizis Bülloza	İlaçlar	Antikoagülanlar(heparin) Antikonvülsanlar Aromataz inhibitörleri Sitotoksik ilaçlar Barbitüratlar Kemoterapötik ajanlar Siklosporin A Depo medroksiprogesteron Glukokortikosteroidler(≥5 mg/gün prednizolon veya ekivalanı ≥3 ay boyunca) Gonadotropin releasing hormon agonisleri Lityum Oral Hipoglisemik Ajanlar Proton pompa inhibitörleri Takrolimus Selektif Serotonin Geri-alım İnhibitörleri
Hipogonadal durum	Androjen duyarlılığı Anorexia Nervosa Hipotalamik Amenore Hiperprolaktinemi Panhipopituitarizm Prematur ovaryan yetersizlik Turner Sendromu Klinefelter Sendromu	Romatizmal ve otoimmün hastalıklar	Ankilozan Spondilit Romatoid Artrit Sistemik lupus eritematozus Sistemik skleroz

2.1.7. Sınıflandırma

Osteoporoz lokalizasyon, histolojik görünüm, yaş, cinsiyet, tutulan kemik doku gibi faktörlere bağlı olarak sınıflandırılabilir(Ünver, 2015). Bu sınıflandırmalardan bazıları; etyolojiye göre (primer, sekonder), yaşa göre (Juvenil, senil) , tutulan kemik dokuya göre (trabeküler, kortikal), lokalizasyona göre (genel, bölgesel), histolojik görünümüne göre(hızlı turnoverli , yavaş turnoverli) olarak gösterilebilir (Küçük, 2018) .

2.1.7.1. Etyolojiye Göre Sınıflandırma

En yaygın olarak kullanılan sınıflandırma türü etyolojiye göre yapılan sınıflandırmadır. Bu sınıflandırma da primer ve sekonder osteoporoz olarak ikiye ayrılmaktadır. Primer osteoporozu neden olabilecek bilinen bir hastalık yok iken ; sekonder osteoporozu neden olan bir çok hastalık ve etken bulunmaktadır (Kışlak ve ark, 2019; Yardımcı, 2019).

Primer osteoporoz; (tip 1) Postmenapozal osteoporoz, (tip 2) Senil Osteoporoz, juvenil osteoporoz ve idiopatik osteoporoz olarak dört başlık altında incelenebilmektedir. (Riggs ve ark, 1995).

tip 1 Postmenapozal osteoporoz: Osteoporozun en sık görülen çeşididir olmakla birlikte genellikle 51-75 yaş arasındaki kadınlarda ortaya çıkmaktadır. Doğal menapozla ortaya çıkan östrojen eksikliğine bağlı olarak gelişen kemik kaybıdır. Menopozdan sonraki ilk 5 yılda kemik mineral yoğunluğu her sene için %1-2 oranında azalış göstermektedir. Kadınlarda menopoz sonrası kandaki östrojen sebebinin azalması sebebiyle kemikte osteopenik değişimler meydana gelmektedir. Bu sebeple de postmenapozal osteoporoz gözlemlenmektedir (Yanikkerem ve ark, 2003; Teker, 2021).

İdiopatik osteoporoz: 75 yaşın altındaki erkeklerde ve premenopozal kadınlarda nadiren görülen primer osteoporoz çeşididir. Sekonder nedenler ile ilgili görülmemekle birlikte nedeni bilinmemektedir (Yanikkerem ve ark, 2003) .

Sekonder osteoporoz; Postmenapozal durum ve yaşlanma harici bir nedenle ortaya çıkan bir durumdur (Yardımcı, 2019). Sekonder osteoporoz tetesteron eksikliği, tirotoksikoz, romatid artrit, kronik karaciğer böbrek hastalığı, kronik alkolizm, sistemik muskozitoz, endokrinolojik ve hematolojik hastalıklar gibi sebeplerle meydana gelmektedir (Yanikkerem ve ark, 2003) . Sekonder sebepler ise altta yatan hastalıklara, immobilizasyon gibi durumlara ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişmektedir (Yardımcı, 2019) .

Sekonder osteoporozda endokrin nedenler; hipertriodizm, akromegali, , cushing sendromu, hipogonadizm, Tip 1 diabetes mellitus, Nutrisyonel nedenler; A veya D hipervitaminozu, protein yetersizliği, skorbüt İlaça bağlı nedenler; Tamoksifen (premenepozal kullanım), kemoterapötikler, tiroid hormonu, lityum, heparin, metotreksat , kortikosteroid Gastrointestinal nedenler; gastrektomi, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, İmmobilizasyona bağlı; lokal (kırık sonrası), sistemik (parapleji, uzay uçuşu) Maligniteye bağlı; Ektopik parathormon salan tümörler, kemik metastazı olan malign tümörler, multipl

myelom gibi sebeplerden gelişmektedir. (Küçüker, 2018). Osteoporozun kökenlerine göre sınıflandırılması Çizelge 2.4 de verilmiştir.

Çizelge 2.4. Osteoporozun kökenlerine göre sınıflandırılması

I.Primer osteoporoz:	
• Tip1 (postmenopozal) • Tip2(senil) • İdiopatik(juvenil tip, adult tip)	
II.Sekonder Osteoporoz:	
1.Endokrin Nedenler Hipogonadizm Hipertiroidi Cushing hastalığı Over agenezisi Hiperparatiroidi Diabetes Mellitus	4. Diyetle ilgili Diyette kalsiyum azlığı Artmış protein tüketimi
2.Gastrointestinal nedenler Subtotal gastrektomi Kronik obstrüktif sarılık Malabsorbsiyon Ağır malnütrisyon	5. Malign hastalıklar Multipl miyelom Lenfoma Yaygın karsinom Sistemik mastositozis Lösemi
3. Bağdokusu hastalıkları Romatoid artrit	6. İlaç kullanımı Heparin Antikonvülzanlar Glikokortikoidler Metotreksat

2.1.7.2. Yaşa göre sınıflandırma

Cinsiyet, ırk, yaş kemik kütlesi ve kırık riski için önemli bir belirleyici olup değiştirilemez bir faktördür. Cinsiyet farketmeksizin kemik kütlesi 20 yaşına kadar artmakla birlikte 20 yaşında maksimum düzeye ulaşmaktadır. Ulaşılan kemik kütlesi ise 40 yaşına kadar korunmaktadır ve 40 yaşından sonra ise kemik kütlesinde kayıp başlamaktadır. Genç, erişkin dönemde kadınlarda ve erkeklerde kemik hacmi ve histolojik yapısı arasında önemli bir fark yoktur. Kemik erimesindeki fark kortikal kemiğin çapı ve kalınlığı ile ilgilidir. Erkeklerdeki kemik kaybı yaşla orantılı olarak kortikal kemiktedir (Küçüker, 2018) .

Senil osteoporoz (tip 2) Yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan ve her iki cinsiyeti de kapsayan bir gruptur. Genellikle 70 li yaşlar ve sonrasında görülmektedir. Senil osteoporozda proksimal femur, proksimal tibia, pelvis ve femur boynu fraktürleri sıklıkla

görülmektedir. Yaşlılarda kalsiyum emiliminde bozulma, deride d vitamininde azalma gibi durumlarda ortaya çıkmaktadır(Yanikkerem ve ark, 2003 ; Kutsal, 2004; Öncel, 2005;) .

Juvenil osteoporoz: Çocuklarda 14- 18 yaşları arasında nadir olarak görülen ve nedeni bilinmeyen osteoporoz çeşididir.

2.1.7.3. Tutulan Kemik dokuya göre sınıflandırma

Hem kadınlarda hem de erkeklerde kortikal kemik kütlesi 35, trabeküler kemik kütlesi ise 25- 30 lu yaşlarda maksimum düzeye erişmektedir. Bu yaşlardan sonra, kortikal kemik kütlesi yılda % 0,3-0,5 arasında demineralizasyona uğramaktadır. Postmenapozal dönemden sonra ise kadınlarda yılda %2-3 kortikal, %5-8 arasında trabeküler kemik doku kaybı görülmektedir. Bu kemik dokusundaki kayıp oranı menopozdan sonra hızlanarak devam etmektedir. Postmenapozal dönemden yaklaşık 15-20 yıl sonra kortikal kemik kütlesinin %30 u, trabeküler kemik kütlesinin ise % 50 sinin kaybolduğu görülmüştür (Üstün ve ark, 1991).

2.1.7.4. Lokalizasyona (Bölgesel) göre sınıflandırma

Osteoporozun bir başka sınıflandırılması da bölgeye göre yapılmaktadır. Diğer adıyla lokalizasyona göre sınıflandırılan osteoporoz kemiğin bir bölümünü veya multipl kemikleri tutabilir. Kemikteki metabolik aktivite ya da kan akışındaki değişiklikler ile birlikte kemiğe binen yükün azalması lokalize osteoporozun patofizyolojisinde rol oynamaktadır.

Metabolik hastalıklar, tümörler, kas paralizi, kalçanın geçici osteoporozu, total kalça replasmanı, inflamatuvar ve enfeksiyöz artritler, kompleks bölgesel ağrı sendromu (CRPS) ve kırıkların bölgesel osteoporozu sebeptir olduğu bilinmektedir (Schurman ve ark, 2001) .

2.1.7.5. Histolojik görünüme göre sınıflandırma

Histolojik görünüme göre sınıflandırma iki şekilde gerçekleşmektedir. Bunlar Hızlı turnoverli ve yavaş turnoverli osteoporoz şeklindedir (Eser,2019).

2.1.8. Osteoporoz risk faktörleri

Osteoporozun neden olduğu kırıklar beraberinde fiziksel, ruhsal ve sosyan sorunları da getirmektedir. Cerrahi girişime maruz kalma, ağrı ve hareket kısıtlılığı gibi nedenler hastaların toplumdan izole olmasına sebep olmaktadır. Bireyi bir çok problemle yüz yüze getiren osteoporozun kontrolünde anahtar faktör osteoporozu önlemektir. Çünkü osteoporoz geliştikten sonra kemik kitlesini arttıran güvenilir ve etkin yöntemler

bulunmamaktadır. Bu nedenle osteoporoz risk faktörlerinin belirlenmesi oldukça önemlidir (Eroğlu ve ark, 1997) .

Osteoporoz risk faktörlerini; beyaz ırk, cinsiyet, kronik hastalıklar, sedanter yaşam, çay, kahve, sigara gibi kötü alışkanlıklar ve, beslenme tarzı, jinekolojik durum, sosyoekonomik durum ve bazı ruhsal durum bozuklukları gibi faktörler oluşturmaktadır (Umay ve ark, 2011) . Osteoporoz oluşumuna etkisi bulunan risk faktörleri Çizelge 2.5'te sunulmuştur.

Çizelge 2.5. Osteoporoz oluşumuna etkisi bulunan risk faktörleri

1- Yaşlılık — Intestinal Ca^{+2} emiliminde azalma
—Paratiroid hormonlarında yükselme
—Kalsitoninde azalma
—Kemik multisellüler ünitesinin yaşlanması
2- Genetik ve ırk — Ailede osteoporotik fraktür hikâyesi
—Düşük pık kemik kütlesi
—Beyazlarda siyahlardan fazla
—Sarıların ince solgun derili olma
—Küçük vücut yapısı(özellikle zayıflık)
—Monozigot ikizlerde, anneler ve kızlarında uyumluluk
3- Hormonal - Kadınlarda erkeklerden fazla
—Erken menopoz
—Geç menarş
—Nulliparite
—Egzersizle bağlı amenore
4- Beslenme - Düşük Ca^{+2} alımı
—Düşük D vitamini alımı
—Aşırı protein alımı
—Yüksek Na^{+1} 'lu gıda tüketimi
5- Yaşam Stili- Sedanter yaşam
—Sigara kullanımı
—Alkol kullanımı
—Fazla kahve tüketimi
—Güneş ışığına az maruz kalma
6- immobilizasyon - Herhangi bir inaktivite
7- İlaçlar ve hastalıklar - Glikokortikoid kullanımı

2.1.8.1. Yaşlılık

Yaşlanma süreci kemik dokusunda önemli değişimleri beraberinde getirmektedir. Kemik turnover hızında artış olmasıyla birlikte; kemik yapımında azalma ve kemik yıkımında artış gözlenmektedir. Bu durum sonucunda da kemik kaybında artma gözlenmektedir. Yaşlanma sürecinde besin yolu ile alınan kalsiyum miktarında ve bağırsak emiliminde azalma olmaktadır. Kemik erimesi olan kadınlarda aynı yaş grubundaki kemik erimesi olmayan kadınlara oranla kalsiyum emiliminde azalma olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Yaşlanma sonucunda serum paratiroid hormonu (PTH) düzeyinde artış görülmektedir. PTH düzeyinde artış, kemik remodelling ünitelerinin sayısını arttırarak, kemik yapımının azalmasına ve yıkımının artması ile sonuçlanmaktadır (Karademir,2006).

2.1.8.2. Genetik ve ırk

Osteoporoz oluşumu çevresel etkilerin ve genetik faktörlerin birlikte rol oynadığı multifaktöriyel hastalık grubuna dahil edilmektedir. Multifaktöriyel hastalıklarda, popülasyonlarda kantitatif fenotip değişimleri; genotipin çevreyle etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Osteoporozun patogeneğinde çeşitli çevresel faktörler rol almakla birlikte, genetik risk faktörleri de oldukça önemlidir.

Çeşitli aile çalışmaları kemik oluşumunda genetik faktörlerin önemli etkisinin olduğunu ortaya koymuştur. Çevresel faktörlerin yanı sıra genetik faktörler kemik bileşimini ve kütlesini %50-80 oranında etkilemektedir (Tural ve ark, 2012). Etnik kökenler, kemik kaybında önemli bir rol oynar. Apendiküler kemik kütlesi, Kafkas kadınlarında menopoz öncesi ve sonrasında Afrikalı ve Amerikalı kadınlardan daha azdır. Bununla birlikte, osteoporoz ve osteopeni sıklığı Meksika kökenli ve siyahilerde, beyaz Amerikalılara kıyasla daha düşüktür (Küçüker, 2018).

Osteoporozlu kadınlarla yaşlarına uygun kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmalar, osteoporozun genetik bir özellik olduğuna ve bu durumun aileler arasında yaygın olduğuna işaret etmektedir. Bu özellik, daha çok kalıtsal bir özellik olarak kabul edilir ve ailesel bir karakteristik olarak tanımlanır. Bu karşılaştırmalarda, osteoporozlu kadınların kızlarının kemik yoğunluğunun daha düşük olduğu ve menopozdan sonra kırık riskinin arttığı belirlenmiştir. Annelerinde kalça kırığı öyküsü olan kadınlar, aile geçmişi olmayanlara kıyasla iki kat daha fazla risk altındadır. Ayrıca, postmenopozal osteoporozu

olan kadınların premenopozal dönemdeki kızlarında, aynı yaş grubundaki kadınlara göre lomber ve femur boynu dansitesinin daha az olduğu tespit edilmiştir (Küçüker, 2018).

2.1.8.3. Hormonal faktörler

Cinsiyet: Kemik kütlesiyle birlikte kemik kaybı hızını da etkilemektedir. Kemik kütlesinin erkeklerde; kadınlara oranla daha fazla olduğu bilinmektedir.

Erken Menopoz:

Fizyolojik olarak erken menopoza girmiş kadınlarda diğer kadınlara oranla kemik kütlesinde hızla kayıp olduğu görülmektedir. İlk yıllarda yıllık %1 ve ilerleyen yıllarda %5 kayı olurken özellikle 45 yaşından önce yapılan cerrahi menopozlarda bu oran %20 ye kadar çıkmaktadır (Karademir, 2006).

Ergenlik süresinin kısalması, perimenapozdaki kadınlarda düşük kemik yoğunluğuna yol açabilir. Adet düzensizlikleri ve doğum sayısının azalması da postmenapozal kırıklarla ilişkilendirilebilir, ancak bu ilişki kesin olarak kanıtlanmamıştır (Beyazal, 2007).

2.1.8.4. Beslenme tarzı

Vücudun ihtiyacının altında D vitamini ve kalsiyumun alınması, aşırı miktarda sigara, çay ve kahve tüketilmesi, ihtiyaç fazlası tuz tüketimi, alkol kullanımı, protein ve fosfat yönünden zengin beslenme biçimi osteoporoz risk faktörlerindendir (Küçüker, 2018).

Kemik kitlesini arttırmak için kalsiyum en önemli beslenme faktörüdür. Kalsiyumun %99' u kemiklerde ve dişlerde bulunmaktadır. Kan kalsiyum düzeyinin belirli bir seviyede olması oldukça önemlidir. Çünkü kalsiyum hücre membranının yapı ve fonksiyonu, enzimatik reaksiyonlar, kas iletimi ve pıhtılaşmada büyük önem arz etmektedir. Kan kalsiyum düzeyinin düşük olduğu durumlarda vücudumuz bu önemli fonksiyonları yerine getirebilmek için gereksinim duyduğu kalsiyumu, kemik dokusundan aldığı için osteoporoza neden olmaktadır. Bu nedenle beslenme faktörü çok önemlidir (Eroğlu ve ark, 1997).

Vitaminler ve minerallerin yetersiz alımı, osteoporoz riskini önemli ölçüde artırabilir. Hayvan deneyleri, kafein tüketiminin kemik döngüsünde ve kalsiyum kaybında artışa neden olduğunu göstermiştir (Küçüker, 2018).

2.1.8.4. Yaşam Stili

Osteoporozdan korunmada fiziksel aktivite ve egzersiz önemli rol oynamaktadır. Hareketsizliğin büyük ölçüde kemik kaybına neden olduğu bilinmektedir. Fiziksel aktivitenin osteoporoz üzerindeki olumlu etkisi kesin olarak saptanamamakla birlikte kemik yapımı için uyaran olduğu bilinmektedir. Çoğunlukla belirli bir yaştan sonra fiziksel aktivitenin azalması ile birlikte osteoporoz kolaylaşmıştır (Eroğlu ve ark. 1997).

Fiziksel aktivite ve diyet gibi çevresel faktörler genetik faktörlere oranla kemik kütlesi üzerinde daha az etkili olmaktadır. Bununla birlikte düzenlenebilir bir alışkanlık olması sebebiyle oldukça önemlidir.

Durağan bir yaşam tarzı benimseyen kadınlar, kemik mineral yoğunluğu kaybı riskini büyük ölçüde artırır. Aktif bir yaşam tarzı, büyüme hormonu seviyelerinde artış sağlayarak kemik mineral yoğunluğunun korunmasına katkıda bulunur. Diyet ise kemik kaybı ve kırıkların önüne geçilmesini sağlamaktadır. D vitamini ve kalsiyum alımı kemik sağlığı üzerine en iyi yararı gözlenmiş diyet biçimidir (Baygal, 2018) .

Sigara içerisindeki tütün metabolitleri overler üzerinde toksik etki yapmaktadır. Bununla birlikte kan kortizon düzeyini artırarak kemik dokuyu olumsuz etkilediği bilinmektedir. (Başaran ve ark.,2015). Yapılan çalışmalar sürekli sigara içen kadınlarda içmeyenlere göre femur boynu kırığı gelişme ihtimali oldukça yüksektir. Kahve , Alkol, çay ise üriner sistemden kalsiyum kaybına sebep olmaktadır (Baygal, 2018).

Yetersiz güneş ışığına maruz kalmak, osteoporoz riskini artırır. Türk kadınlarında osteoporozu olan kişilerin özelliklerini inceleyen bir çalışmada, 994 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, güneş ışığından yararlanma alışkanlıkları sorgulandı. Sonuçlara göre, katılımcıların %35'i hiç güneş ışığından faydalanmadıklarını belirtirken, %26'sı ise bir yıldan az sürede güneş ışığına maruz kaldıklarını ifade etmiştir (Eryavuz ve ark, 2002).

2.1.8.5. İmmobilizasyon

Osteoporozla ilgili genetik kırıkları immobilizasyonun tetiklediği bilinmektedir. Uzun süreli immobilizasyona bağlı kemik kaybı ve osteoporoz bir çok araştırmacı tarafından rapor edilmiştir. Genç erişkinlerde ve çocuklarda immobilizasyonu takip eden haftalarda ve aylarda, iskeletin %30' u azalmaktadır. İmmobilizasyona bağlı olarak kemik formasyonu suprese olurken, iskelet sisteminde kalsiyum kaybı gözlenmektedir. Genellikle yoğun bakımda yatan hastalarda görülme ihtimali yüksektir. Alzheimer, Parkinson, spinal

kord yaralanmaları, serebral palsi gibi immobilizasyona neden olan nörolojik hastalıklarda da osteoporoz gelişmektedir (Alimoğlu, 2008) .

2.1.8.6. İlaçlar ve hastalıklar

Kortikosteroidler gibi bazı ilaçların uzun süreli, sık ya da yüksek dozda kullanımı osteoporoz riskini artırabilir. Bunların yanı sıra, uzun süreli heparin kullanımı, kemoterapötikler, antikoagülanlar ve alüminyum içeren antiasitler de osteopeniye yol açabilir.

Antipsikotik ilaçların prolaktin seviyesini arttırmasından dolayı osteoporoza neden olduğu bilinmektedir.

Glukokortikoidlerin neden olduğu kemik kaybı, kemik oluşumunda azalmaya yol açan yapımdan yıkıma oranla daha fazla olabilir. Glukokortikoid kullanımı, başlangıçta hızlı ve erken kemik kaybına neden olurken, ilerleyen dönemlerde yaklaşık altı ay sonra bir seviyeye ulaşarak durulma eğilimi gösterir. Genel olarak, günlük 7.5 mg ve üzerindeki dozlarda trabeküler kemik kaybı gözlemlenir (Saitoğlu, 2006).

2.1.9. Patogenez

Osteoporoz patogenezinde 3 faktör önemli olarak rol almaktadır. Bunlar: Doruk Kemik kütlesi, kemik yapım ve yıkım hızı, kemik matriksinde meydana gelen değişimler olarak gruplandırılabilir.

Doruk kemik kütlesi, bir insanın kemik olgunlaşmasının hayatı boyunca sahip olacağı en yüksek kemik dokusu miktarı olarak tanımlanmaktadır. En Yüksek kemik kütlesine 25- 30 yaşlarında ulaşıldığı ve sonrasında %0,5 oranında düşme olduğu bilinmektedir. İskeletin belli bir bölümünün kemik kütlesi, kemiğin boyutuna, yoğunluğuna ve periostal zarf içinde bulunan mineralize dokunun yoğunluğuna bağlıdır. Doruk kemik kütlesini birçok faktör etkilemektedir. Bu faktörler arasında en çok etken olan grubun genetik faktörler olduğu düşünülmektedir. Diğer faktörler ise beslenme, geçirilen hastalıklar, fiziksel aktivite, sosyoekonomik durumlardır.

Kemik yapım ve yıkım hızı, insanın hayatı boyunca travmalara cevap olarak sürekli kemiğin yapımı ve yıkımı gerçekleşir. Kemik yapım ve yıkım hızı, insanın hayatı boyunca küçük travmalara cevap olarak sürekli kemiğin yapımı ve kemiğin yıkımı gerçekleşir. Normal bir kişide, kemik yıkıcı hücrelerin aktivitesi, kemik yapıcı hücrelerin aktivitesine eşittir. Yani oluşan yeni kemik dokusunun miktarı, yıkılan kemik miktarına eşittir. Bu

döngünün tamamlanması 5 aşamada meydana gelir; Aktivasyon, rezorpsiyon, geri dönüş, oluşum ve sonlanmadır (Söyler, 2023).

2.1.10. Osteoporozda Klinik Bulgular

Osteoporoz genellikle belirtisiz ilerler ve kırık oluşmadığı sürece fark edilmez. Bu süreç, "Asemptomatik dansitometrik osteoporoz" olarak adlandırılır. Trabeküler kemik kaybı %30-40'a kadar sessizce ilerler. En yaygın klinik belirtiler arasında kemiklerde ağrı ve hassasiyet, vertebra, kalça ve ön kol kırıkları, boyun kısalması, ağrı ve spinal deformiteler bulunur (Korkmaz, 2012). Hastane tedavisi gerektiren ve ciddi morbidite ve mortalite riski taşıyan en ciddi sonuçlar genellikle kalça kırıklarında görülür. El üzerine düşme sonucu oluşan distal radius kırıkları ise kavrama güçlüğü, elde zayıflık, travma sonrası osteoartrit ve sinir sıkışmalarına yol açabilir (Teker, 2021).

Postmenopozal osteoporozda, özellikle trabeküler kemik kaybı belirgin olduğundan, femur boyun, distal radius ve vertebra kırıkları sıkça karşılaşılar. Ancak, senil osteoporozda hem trabeküler hem de kortikal kemik kaybı olduğundan, vertebra ve uzun kemik kırıkları daha yaygın olarak gözlemlenir (Kannis ve ark, 2002).

Ön kol kırıkları, yaş ilerledikçe ve postüral stabilite azaldıkça daha sık ortaya çıkar. Bu tür kırıkların %85'i genellikle kadınlarda görülür. Ancak, 65 yaş üstü kadınlarda bu kırıkların artış hızında bir yavaşlama gözlemlenir, bu genellikle yürüme ve hareket hızının azalmasıyla ilişkilendirilir. Diğer kırıklara kıyasla, ön kol kırıkları genellikle daha az ciddi olmasına rağmen, önemli bir morbidite kaynağıdır. Kırıktan bir yıl sonra, hastaların yalnızca %50'si yeterli fonksiyonel iyileşme gösterir.

. Vertebra kırıkları, İskandinav ülkelerinde daha sık görülürken, Doğu Avrupa'da daha az rapor edilmektedir. Bu kırıkların yaklaşık üçte biri genellikle düşmeler sonucu meydana gelir. Ayrıca, vertebra kırıkları genellikle ağır yük kaldırma gibi büyük kompresif kuvvetlerle ilişkilendirilir. Tek bir kırık genellikle büyük bir sorun teşkil etmeyebilir, ancak birkaç kırığın bir araya gelmesi akut ve kronik sırt ağrısı ile boyun kısalığı gibi problemlere neden olabilir.

Kalça kırıkları, diğer osteoporotik kırıklara kıyasla daha fazla sakatlık ve ölüme neden olur. Osteoporoz (OP) ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar genellikle kalça kırıklarıyla başlar. Kalça kırıkları genellikle hastaneye yatış, cerrahi müdahale ve rehabilitasyon gerektirdiğinden, kayıtlı veriler daha gerçekçi olabilir. Kalça kırığı riskinin

en yüksek olduğu ÷lkeler genellikle İskandinav ÷lkeleridir. Kalça kırığı riski yaşla birlikte artar, ancak yaş ve ırka bağılı olarak, beyazlarda gör÷lme sıklığı siyahlar ve Asya toplumlarına göre daha yüksektir. Kemik mineral yoğunluğu ile kalça kırığı sıklığı arasında bir ilişki bulunmakla birlikte, bu farklı toplumlar arasında değışebilir (Üstündağ ve ark., 2013).

2.1.11. Osteoporozda Tanı Yöntemleri

Osteoporoz birçok insanda hiçbir belirti göstermeden ilerleyebilir ve kırık oluşumunu bekleyebilir. Bundan dolayı, erken teşhis büyük öneme sahiptir. Tanı ve kırık riskinin belirlenmesinde sıkça kullanılan bir yöntem kemik mineral yoğunluğu ölç÷mleridir ve tedaviye karar vermede en güvenilir yöntem olarak kabul edilir. Tanısal yaklaşımda, hastanın detaylı bir anamnezi alınmalıdır. Anamnezde hastanın cinsiyeti, yaşı, alkol tüketimi, sigara kullanımı, kafein içeren içeceklerin tüketimi, kalsiyum alımı, kullanılan ilaçlar, hastanın önceki tıbbi ve cerrahi geçmişı ile sekonder osteoporoz riski taşıyan hastalıkların varlığı sorgulanmalıdır (Akpolat, 2008).

2.1.11.1. Laboratuvar Yöntemleri

Primer osteoporoz hastalarında rutin laboratuvar sonuçları genellikle standart aralıklarda görünür. Sekonder osteoporozu belirlemek için ise, sedimantasyon hızı, serum alkalen fosfataz (ALP), tam kan sayımı, karaciğer enzimleri, tiroid hormonları, C-reaktif protein (C-RP), üre, kreatin kinaz, parathormon (PTH), D vitamini ve romatoid faktör gibi testler kesinlikle incelenmelidir. Osteoporoz tanısı için temel laboratuvar testleri Çizelge 2.6' da sunulmuştur.

Çizelge 2.6. Osteoporoz tanısında kullanılan temel laboratuvar testleri

Serumda
☐ ESR veya CRP
☐ Tam kan sayımı
☐ Kalsiyum ve fosfat
☐ Total alkalen fosfataz
☐ Açlık kan şekeri
☐ Karaciğer fonksiyon testleri
☐ Kreatinin
İdrarda
☐ Tam idrar tetkiki

Ancak, bu testlerin yetersiz olduğu ve sekonder hastalıkların düşünüldüğü durumlarda, ikinci düzey biyokimyasal testler uygulanmalıdır. İkinci düzey yapılması gereken biyokimyasal testler Çizelge 2.7' de belirtilmiştir (Korkmaz, 2012)

Çizelge 2.7. Osteoporoz tanısında kullanılan ikinci basamak testler

Serumda
☐ İntakt parathormon
☐ TSH, serbest T4, serbest T3
☐ Testosteron, östradiol
☐ LH, FSH, Prolaktin
☐ 25-hidroksi vitamin D, gerektiğinde 1,25 (OH) ₂ D ₃
☐ Kortizol
☐ Protein elektroforezi
☐ Bence Jones proteini
İdrarda
☐ 24 saatlik idrarda, kalsiyum miktarı veya sabah idrarında kalsiyum/kreatinin oranı
☐ İdrarda protein elektroforezi

2.1.11.1.1. Kemik turnover belirteçleri

Kemik doku, metabolik olarak aktif bir yapıdır ve yaşam boyunca sürekli olarak yenilenir. Bu süreç, kemik döngüsü adı verilen bir dizi olayla karakterizedir. Osteoblastlar kemik oluştururken, osteoklastlar da kemik yıkımından sorumludur. Bu süreçlerin dengeli

bir şekilde gerçekleşmesi, kemik sağlığının korunmasını sağlar. Kemik turnoverı değerlendirmek için kullanılan biyokimyasal belirteçler, kemik hastalıklarının teşhisinde ve takibinde büyük önem taşır.

Kemik hastalıklarını değerlendirmede kullanılan biyokimyasal göstergeler, invazif olmayan bir yöntem olup büyük fayda sağlar. Bu göstergeler, kemik yapımı ve yıkımını belirleyen hücrelerdeki aktif enzimlerin seviyelerini veya dolaşımdaki kemik matriks bileşenlerini ölçerek kemik döngüsünü değerlendirir. Bu belirteçlerin avantajları arasında invazif olmamaları, düşük maliyetli olmaları, tekrarlanabilirlikleri ve kemik hücre aktivitesini yansıtması sayılabilir. Ancak, belirteçlerin spesifiklik ve duyarlılık düzeylerinde farklılıklar olabilir ve bazıları henüz yeterince araştırılmamış olabilir. Kemik turnover belirteçlerinin çeşitli olumlu ve olumsuz yönleri, literatürde detaylı olarak ele alınmıştır (Gürbüz, 2017). Kemik Turnover markırları Çizelge 2.8’de verilmiştir.

Çizelge 2.8. Kemik Turnover Markırları (Bayrak, 2009)

A- KEMİK YAPIMI BELİRLEYİCİLERİ
Serumda
- Total alkalen fosfataz (TALP)
- Kemikçe spesifik alkalen fosfataz (BALP)
- Osteokalsin (Kemik gla proteini=BGP)
- Prokollajen tip I propeptidleri (PICP,PINP)
- Diğer kollajen olmayan kemik proteinleri
B-KEMİK YIKIMI BELİRLEYİCİLERİ
Kollajen yapıda olanlar
Serumda
- Serbest pridinolin ve deoksipridinolin (PYD,DPD)
- Tip I kollajen karboksi- terminal telopeptid (ICTP)
- Tip I kollajen N ve C-telopeptid yıkım ürünleri (NTX-1,CTX-1)
İdrarda
- Pridinolin ve deoksipridinolin (PYD,DPD)
- Tip I kollajen N ve C-telopeptid yıkım ürünleri (NTX-1,CTX-1)
- Kalsiyum ve Hidroksiprolin (Ca ⁺⁺ , HYP)
- Hidroksilizin glikozidleri
Kollajen yapıda olmayanlar
Serumda
- Kemik siyaloprotein (BSP)
İdrarda
- Osteokalsin yıkım ürünleri
Osteoklast enzimleri
Serumda
- Tartarat rezistan asit fosfataz (TRAP)
- Katepsinler (Katepsin K, Katepsin L)

Kemik dokusunun biyokimyasal belirteçlerinin kullanım amaçları arasında osteoporozun kökenini anlamak, erken hastalık teşhisi yapmak, hızlı kemik kaybı olan

hastaları tanımlamak, osteoporotik kırık riski taşıyan kişileri belirlemek, tedavi seçeneklerine rehberlik etmek, diğer metabolik kemik hastalıklarını ayırt etmek ve tedavi seçiminde destek olmak yer alır.

2.1.11.1.2. Osteokalsin

Kemik dokusuna özgü ve kemik matriksinin kilit bir bileşeni olan osteokalsin, özellikle odontoblastlar, osteoblastlar ve nadiren hipertrofik kondrositler tarafından sentezlenir. Bu protein, hidroksiapatit ile bağlantı kurarak kemik yapısının önemli bir parçasını oluşturur. Osteokalsin sentezi için K vitamini gereklidir ve kalsiyum bağlama yeteneği gamma-karboksiglutamik asit (Gla) kalıntıları tarafından sağlanır. 1,25-OH Vitamin D3, osteokalsin sentezini artırır. Osteokalsinin tam işlevi henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da, kemik yeniden yapılanması ve mineralizasyonunda negatif geri bildirim mekanizması aracılığıyla rol aldığı düşünülmektedir. Yeni üretilen osteokalsinin büyük bir kısmı kemik dışı matrikste yer alırken, kemik yapımını işaret eden kısmı kan dolaşımına salınır. Osteokalsin, özellikle osteoblastların işlevini belirtmede önemli bir rol oynar (Tekin ve ark., 2005).

Çalışmalar, kemik yıkımı sırasında osteokalsin parçalarının artabileceğini göstermektedir çünkü osteokalsin, kemik matriksi içinde bulunur. Özellikle yüksek kemik turnover'ında, belirli N-terminallerin bu durumu doğruladığı gözlemlenmiştir. Bu parçalar, glomerüler filtrasyona karşı dayanıklıdır ve idrarda birikirler. Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda idrar osteokalsin seviyelerinde bir artış tespit edilmiş ve bisfosfonat tedavisinden sonra bu seviyelerde bir azalma görülmüştür. Son çalışmalar, idrar osteokalsin düzeylerinin omurga ve kalça kırıklarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir, ancak bu ilişkinin total serum osteokalsin düzeyleriyle doğrulanamadığı belirtilmiştir. Osteokalsin, serumda stabil değildir ve hızla immün reaktivitesini kaybeder; bu nedenle 1 saatten fazla oda sıcaklığında saklanamaz. Yapım ve yıkımın dengede olduğu durumlarda kemik dönüşüm hızını, dengenin bozulduğu durumlarda ise yapımını yansıtan bir biyokimyasal belirteç olarak kabul edilir (Bayrak, 2014)..

2.1.11.1.3. Total ve kemiğe spesifik alkalen fosfataz

Toplam alkalen fosfataz, birçok dokuda sentezlenir. Kemikte (bALP) bulunan orijinal alkalen fosfataz ve karaciğerde (IALP) bulunan alkalen fosfataz, serumdaki alkalen fosfataz düzeyinin önemli bir kısmını oluşturur. Toplam alkalen fosfataz, sıkça metastatik

kemik hastalığının tespitinde kullanılır, ancak spesifik değildir. Hem kemik hem de karaciğer metastazında yükselebilir (Altındağ ve ark., 2021).

Toplam alkalen fosfatazın çeşitli dokulardan salınan izoformları vardır, bunlar kemik, ince bağırsak, karaciğer, plasenta ve böbrekten gelir. Toplam alkalen fosfatazın yarısı karaciğer izoformundan, diğer yarısı ise kemik izoformundan oluşur. Kemik spesifik izoformuna yönelik geliştirilen monoklonal antikorlar, bu belirteçlerin osteoblast aktivitesini daha spesifik bir şekilde göstermesine yardımcı olmuştur. Kemik spesifik alkalen fosfataz (BALP), osteoblastların membrana bağlı bir enzimi olarak işlev görür ve kemik oluşumu ile matriks mineralizasyonunda aktif bir rol oynar. bALP izoenzimi, kemik dokusundaki osteoblastik aktiviteyi yansıtır ve serumda kolayca ölçülebilir. Kemik metastazlarında, artan osteoblastik aktivite nedeniyle serum toplam ALP (tALP) ve bALP izoenziminde bir artış beklenir (Bayrak, 2009; Altındağ ve ark., 2021).

Yeni teknikler, serum alkalen fosfatazının özgüllüğünü ve hassasiyetini artırmak için geliştirilmiştir. Bu yöntemler arasında, serum elektroforezi, çeşitli etkili aktivatör ve inhibitörlerin kullanımı, antikorların kullanımı ve laktin presipitasyonu gibi teknikler bulunmaktadır. (Küçüker, 2018).

2.1.11.1.4. Prokollajen peptidler

Kollajen tip I'in hücre dışında işlenmesi sırasında, fibril oluşumu için öncelikle amino asit içeren amino terminal propeptid (PINP) ve karbon içeren karboksiterminal propeptid (PICP) uzatma peptidleri ortaya çıkar. Karboksiterminal propeptid, kemik yapısının biyokimyasal bir göstergesi olarak kullanılır. Diğer dokularda, örneğin dişlerde, tendonlarda ve deride de farklı miktarlarda bulunması nedeniyle, kemik yapısının spesifik bir belirleyicisi olarak kabul edilir. Amino terminal propeptidin dolaşımdaki düzeylerinin, beslenme alışkanlıklarından etkilenmemesi, oda sıcaklığında stabil olması ve sirkadiyen ritimden etkilenmemesi gibi avantajları vardır, bu da onu kemik yapısının değerlendirilmesinde güvenilir bir gösterge haline getirir (Korkmaz, 2012).

2.1.11.2. Kemik yıkım markırları

2.1.11.2.1. İdrar kalsiyumu

Kreatin ile doğrulanmış; sabah alınan ilk idrar örneğinde veya 24 saatlik idrarda kalsiyum ölçümü, kemik kaybını hızlı bir şekilde değerlendirmede kullanılan bir yöntemdir. Ancak, bu yöntemin spesifitesi ve sensitivitesi düşüktür çünkü kalsiyum geri

emilimi, böbrek eşik değerinden ve alınan kalsiyum miktarından etkilenebilir (Korkmaz, 2012).

2.1.11.2.2. İdrar hidroksiprolini

Hidroksiprolin, özellikle kollajen içinde bulunur ve kollajenin %13'ünü oluşturur. İdrar hidroksiprolini, serbest amino asit veya protein bağlı formda bulunabilir. Hidroksiprolin içeren peptidler, diğer dokulardan ve kemikten kollajenin parçalanmasıyla idrara atılır. İdrarla atılan hidroksiprolin, toplamın %10'unu oluştururken, geri kalanı yaklaşık %90'ı karaciğerde metabolize edilir. Klinik açıdan, hidroksiprolin atılımı genellikle kemik yıkımıyla ilişkilidir, ancak sadece kemik kollajeni kaynaklı olmadığı için güvenilir bir belirteç olarak kabul edilmez(Erbay, 2012).

2.1.11.2.3. İdrar piridinolini ve deokspiridinolin

Piridinolin ve deokspiridinolin, kemik kollajeninde çapraz bağlar oluşturarak dayanıklılık sağlar. Piridinolin, kemikte bol miktarda bulunurken, deokspiridinolin metabolik kemik hastalıkları için daha spesifiktir ve diyetle alınan kollajenden etkilenmez. Bu nedenle, hidroksiprolin ve kalsiyuma kıyasla kemikle daha spesifiktirler. Deokspiridinolin, piridinoline göre kemik dışı dokulardan daha az etkilenir ve bu nedenle daha kullanışlıdır. Özellikle, deokspiridinolin, kemik yıkımını daha spesifik bir şekilde gösterir. Serumda ve idrarda ölçülebilirler ve HPLC kullanılarak ölçülebilirler. İdrarda serbest formda bulunurlar ve immunoassay yöntemleriyle ölçülebilirler. Menopoz sonrası dönemde atımları artar ve hormon replasman tedavisinin kemik metabolizması üzerindeki etkisini yansıtır. Bu belirteçler, metabolik kemik hastalıklarının teşhisinde, kemik kaybı riski taşıyan bireylerin tanımlanmasında ve tedavinin izlenmesinde kullanılabilirler (Bayrak, 2014).

2.1.11.2.4. Tip I kollajen telopeptid

Tip I kollajen, kemik organik matriksinin %90'ından fazlasını oluşturur. İdrarda, piridinolin zincirleriyle birlikte C-terminal telopeptid ve N-terminal telopeptid atılımı gerçekleşir. Postmenopozal dönemdeki değişiklikler, Tip I kollajenin telopeptidlerinin, piridinolin zincirlerine kıyasla daha hassas olduğunu gösterir (Rosenquist ve ark., 1998)

2.1.11.2.5. Asit fosfataz

Asit fosfataz lizozomal enzim yapıda olup çoğunluğu kemikte bulunmaktadır. Trombositler, prostat, dalak ve eritrositte bulunan 5 tip izoenzimi mevcuttur. Asit fosfatazın kemik rezorpsiyonunda güçlü bir rol oynamaktadır. Serum ve plazmadaki tartarat dirençli asit fosfataz (TRAP) aktivitesi, osteoklast aktivitesini yansıttığı için kemik yıkımının bir göstergesi olarak kabul edilir. Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda, TRAP seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir (Küçüker, 2018).

2.1.11.3. Görüntüleme yöntemleri

2.1.11.3.1. Konvansiyonel radyografiler

Geleneksel radyografi, kemikle ilgili değişiklikleri belirlemede en ekonomik yöntem olarak kabul edilir. Ancak osteoporoza bağlı değişikliklerin radyograflarda %30'a kadar tespit edilebilmesi, bu yöntemin tanısıl değerini sınırlar. Semptomatik osteoporoz durumlarında kırıkların tespiti için kullanılır. Osteoporozda radyografik değişiklikler genellikle kortikal incelme, kemik yoğunluğunda azalma, trabeküler yapıdaki değişiklikler ve morfolojik bozulmalar şeklinde kendini gösterir.

2.1.11.3.2. Single X- Ray absorbsiyometri (SEXA)

Ölçüm sonuçları, yumuşak dokuların kalınlığının etkilediği için, ön kol gibi az doku bulunan bölgelerde yapılmaktadır. Ölçüm süreci 5 dakika sürer ve X ışınları kullanılır. Bu yöntem, ucuz ve taşınabilir bir tekniktir (Çakur, 2005).

2.1.11.3.3. Dual enerji X-Ray absorpsiyometri (DEXA)

Bu teknik günümüzde hala altın standart olarak kabul edilmektedir. Enerji spektrumundaki değişikliklerin olası sorunlarını çözmek için otomatik iç referans sistemi kullanılmaktadır. Işın, hasta dokusuna ulaşmadan önce ayarlama diski tarafından geçirilir. Hastadan elde edilen değer, absorbsiyon materyalinden alınan değere oranlanarak verilir. Bu yöntemle elde edilen görüntüler, ardışık incelemeler sırasında aynı bölgenin ölçüldüğünden emin olunmasına olanak tanıdığı için netliğe büyük ölçüde katkı sağlar. Hassasiyet oranı yüksektir ve tüm vücut, femur ve omurga ölçümlerini yapabilir. Bu iki boyutlu bir tarama yöntemidir ve alansal yoğunluğu sağlar. Etkili bir değerlendirme için, uygun cinsiyet ve ırk referansları kullanılarak karşılaştırma yapmak önemlidir. (Akpolat, 2008).

DEXA ile yapılan kemik mineral yoğunluğu ölçümünde referans teknik olarak lomber omurga, tüm vücut, proksimal femur ve ön kol çekimleri yapılmaktadır. DEXA ölçümünde öncelikli amaç; kemik mineral yoğunluğunun doğru biçimde ölçülebilmesidir.

Kemik mineral yoğunluğunda tespit edilen düşük değer kalça ve omurganın kırık riskini işaret etmektedir. Benzer şekilde kalp rahatsızlığı, kolestreol yüksekliği, yüksek kan basıncı inme riskini de tahmin edebilmektedir. DEXA'nın avantajı kısa çekim süresi, güvenli olması ve kolay kullanım sağlamasıdır. DEXA ölçümü minimal radyasyon maruziyeti taşımakta ve birkaç dakika içerisinde ölçüm tamamlanmaktadır. Kemik mineral yoğunluğu ölçümü için DEXA oldukça güvenilir sonuçlar vermektedir(Bağcı ve Uğurlu, 2021).

DEXA ile yapılan kemik mineral yoğunluğu ölçümleri genellikle T skoru olarak ifade edilir, bu skor sağlıklı ve genç bir popülasyonun kemik mineral yoğunluğu ortalamasının standart sapma değerine göre yorumlanır. T skoru, kırık riskini araştıran birçok epidemiyolojik çalışmada kullanılan bir ölçümdür ve tanı kriterlerinin belirlenmesinde tercih edilir.

Kemik mineral yoğunluğu ölçüm sonuçları, uygun yaş ve cinsiyet kontrol grubunun kemik mineral yoğunluğu ortalamasının standart sapması olarak yorumlanan "Z skoru" şeklinde de sunulabilir. T skoru ve Z skoru, kemik mineral yoğunluğundaki standart sapma değerindeki bir azalmayı temsil eder. Örneğin, %10'luk bir kemik mineral yoğunluğu azalması, kırık riskinde iki kat bir artışa neden olabilir. Z skoru, yaşa bağlı osteoporoz durumlarında T skorundan daha anlamlıdır. Z skoru, -1.0 SD'den yüksek olanlarda kırık riski iki kat artarken, Z skoru -2.5 SD'den düşük olanlarda kırık riski dört kat artar..

2.1.11.3.4. Kantitatif bilgisayarlı tomografi

Kemik mineral yoğunluğunun (KMY) ölçülmesi, absorbsiyometriyle benzer bir temele dayanır. Ancak, bu teknikte foton radyasyonunun yerini röntgen ışınları alır. Kortikal, trabeküler ve integral kemik ölçümleri, bilgisayarlı tomografi kullanılarak santral veya periferik olarak yapılabilir. Bu ölçümler, bilinen mineral referans standartlarına göre kantitatif bilgisayarlı tomografi cihazlarıyla gerçekleştirilir. Bu işlem sırasında doku eşdeğerli fotonlar kullanılır. Kortikal ve trabeküler kemik ayrı ayrı değerlendirilebilir ve sonuçlar genellikle gr/cm³ cinsinden ifade edilir. Çekim süresi genellikle 20-25 dakika arasındadır. Radyasyon maruziyeti ise 200-1000 m Rem arasında değişir. Bu yöntem genellikle maliyetli bir yöntemdir.

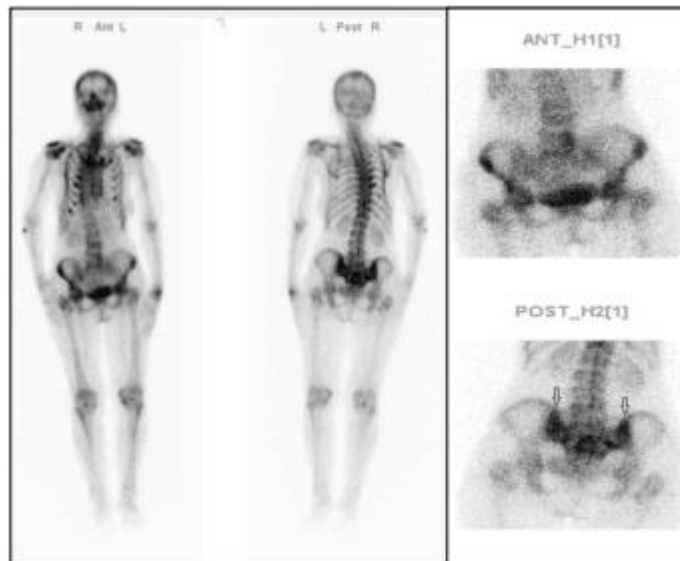
2.1.11.3.5. Kantitatif ultrason (QUS)

Kantitatif ultrason, son yıllarda tarama yöntemi olarak popülerlik kazanmıştır. Bu yöntem, kemik kütle ölçümünün yanı sıra kemiğin diğer özelliklerini de belirlemede kullanılır. Kantitatif ultrasonik dalgalar, kemik içinden geçerken uğradığı fiziksel değişikliklere dayanır.

Bu metod, kemik yoğunluğuna ek olarak kemik kütlesi hakkında da bilgi sağlar. Bir maddenin elastiklik modülü arttıkça, ultrasonun bu maddenin içindeki iletim hızı da artar. Bu nedenle, kemik dokusunun dayanıklılığı ve sıkılığı ile doğru orantılıdır. Kuantitatif ultrason (QUS) yöntemi, iyonize radyasyon içermez, ekonomiktir, kısa ölçüm süresine sahiptir ve kolayca uygulanabilir.

2.1.11.4. Kemik sintigrafisi

Kemik sintigrafisi, nükleer tıp incelemeleri arasında klinikte en sık uygulanan görüntüleme yöntemlerinden birisi olmakla birlikte yaygın düşük maliyetli kolay ulaşılabilen ve tüm vücudu görüntüleyen bir inceleme olması sebebiyle oldukça avantajlı bir yöntemdir. İskelet lezyonlarını yüksek duyarlılıkla saptaması nedeniyle klinikte sıklıkla tercih edilmektedir. Kemik turnoverinde %5 düzeyinde bir değişme bile kemik sintigrafisine yansımaktadır. Bu nedenle konvansiyel radyografiden önce kemikteki değişiklikleri göstermesi yüksek duyarlılığını işaret etmektedir. Buna rağmen düşük özgünlüğe sahip olup lezyonların ayırıcı tanısındaki katkısı sınırlı olmaktadır(Özcan,2022). Tüm vücut kemik sintigrafisi şekil 2.6. da gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Tüm vücut kemik sintigrafisi (Sarı ve ark., 2011)

2.1.11.5. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Manyetik rezonans görüntüleme yazılımı ve donanımındaki son gelişmelerle, trabeküler kemik artık yüksek çözünürlükle değerlendirilebilmektedir. Manyetik rezonans görüntülemeyle, in vitro örneklerde 50 µm ve in vivo durumlarda 150 µm gibi yüksek çözünürlükler elde edilebilir. Ayrıca, kesit kalınlıkları da oldukça inceltirilmiştir, bu da kesitler arasında kolay erişim sağlar. Manyetik rezonans görüntüleme, özellikle erken tanıda eski ve yeni kırıkları ayırt etmede faydalı bir yöntemdir. (Küçüker,2018).

2.1.11.6. Kemik biyopsisi

Kemik biyopsisi tanı yöntemi olarak sadece komplike ve atipik vakalarda kullanılmaktadır. Primer olarak osteomalazi ve diğer metabolik kemik hastalarının ve kemik iliğini etkileyen patolojilerin dışlanması sağlamaktadır. Kemik biyopsisi düşük ve yüksek kemik döngüsünü tanımlamak için kullanılmasına rağmen tipik osteoporoz vakaları için pratikte kullanılan bir yöntem değildir (Özgül, 2022).

2.1.12. Postmenapozal osteoporoz tedavisi ile ilgili genel bilgiler

Osteoporoz tedavisi yaşamsal önlemler ve farmakolojik tedaviden oluşmaktadır. Postmenapozal kadınlarda yaşam tarzı değişikliği kemik kaybını azaltmak için oldukça önem arz etmektedir. Osteoporoz geliştikten sonra tedavisinin oldukça zor ve maliyetli olduğu bilinmektedir. Tüm bu etkenleri göz önünde bulundurarak artık koruyucu önlemlerin alınması oldukça önemlidir. Osteoporoz hastalarında düzenli egzersiz, kalsiyum ve D vitamini yönünden zengin beslenme, yardımcı cihazların kullanılması ve ve farmakolojik ajanların reçete edilmesi tedavi ve korunmanın esas yoludur (Özgül, 2022) .

2.1.12.1. İlaç tedavisi

Günümüzde osteoporoz tedavisinde çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Bunlar kemik yapımını uaranlar ve kemik yıkımını inhibe eden ajanlar olarak iki gruba ayrılmaktadır. Osteoporoz tedavisinde amaç, kemşik mikromimari yapısını geliştirerek kırık riskini azaltmaktır. Bu etkiler seçilen tedavi ajanına ve tedavi süresine göre değişiklik göstermektedir (Küçüker, 2018).

2.1.12.1.1. Kalsiyum ve D vitamini

Kemik sağlığı açısından yaşam boyu önemli bir mineral olan kalsiyumun alımı, doruk kemik kütlesinin oluşumunda ve sürdürülmesinde, yaşa bağlı kemik kaybının azaltılmasında kritik bir rol oynar. Menopoza geçişle birlikte kemik dokusundaki hızlı kayıp başlar ve bu durum önemli miktarda kalsiyumun kemikten salınmasına neden olur. Yüksek kalsiyum alımına sahip kadınlar genellikle menopoza daha yüksek kemik kütlesiyle girerler.

Kalsiyum gereksinimi, cinsiyet ve yaşa göre değişiklik gösterir. Kalsiyum açısından zengin gıdalarla beslenmek, kalsiyum bileşikleri ile birlikte, sağlıklı bir kemik kütlesi için önemlidir. Yeterli miktarda kalsiyum alınmazsa, oral tabletler gibi takviyeler önerilebilir.

Vücutta zorunlu kalsiyum kaybı olması durumunda eşit miktarda emilen kalsiyum eksiğinin tamamlanması gerekmektedir. Yerine konmadığı durumda Vücuttaki kalsiyumun%99'unu bulunduran kemiklerden kalsiyum geri alınır. Kemikteki kalsiyum kaybı postmenapozal dönemden sonra hız kazanmaktadır. Bu nedenle osteoporoz riskinden korunmak ve azalmasına katkı sağlamak için tedavisinde oral kalsiyum ile birlikte D vitamini alınması gerekmektedir. D vitamini vücut için gerekli olan kalsiyum ve fosfor minerallerinin ince bağırsak tarafından emilimini düzenlemektedir. Kalsiyum ve fosforun bağırsaklardan geri emiliminde, tutulumunda ve kemik mineralizasyonunda görev almaktadır. Günlük ihtiyaç 400-800 IU (uluslararası ünite) arasında değişim göstermektedir. Menopoz sonrası dönemde kadınlarda günlük 800 IU i tiya duyulduğu tespit edilmiştir (Kışlak ve Genç, 2019).

2.2. D Vitamini ve Osteoporoz İlişkisi

Postmenopozal kadınlarda sıkça görülen osteoporoz, kemik mineral yoğunluğunun azalması ve kemiklerin kırılma gnlліğının artması ile karakterizedir. Osteoporoz, yaşlanmaya bağlı olarak yaygınlaşan bir hastalıktır. Bu durumda, kemiklerin yapı taşı olan mineral yoğunluğunun azalması, kemiklerin normal işlevlerini yerine getirmesini ve saęlamліğini kaybetmesine neden olabilir.

Osteoporozun temel klinik belirleyicisi, vitamin D'ye bağımlı olan kemik mineral yoğunluğudur. Vitamin D'nin yeterli düzeyde alınması, kemik sağlığı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Vitamin D eksikliğ-i, kalsiyum metabolizmasını, kemik hücrelerinin (osteoblastlar) aktivitesini, kemik mineralizasyonunu, kemik oluşumunu ve kemik yoğunluğunu olumsuz yönde etkileyebilir.

Özellikle düşük 25-hidroksi D (25OHD) düzeyleri, sekonder hiperparatiroidizm ve kemik yıkımının artışı ile ilişkilidir. D vitamini eksikliği, osteoporoz riskini artıran önemli bir faktördür. Kemik mineral yoğunluğu (BMD), osteopeni (kemik yoğunluğunun düşük olduğu ancak osteoporoz düzeyinde olmadığı durum) ve osteoporoz tanısında kullanılan bir ölçüttür. BMD, kemiklerdeki kalsiyum miktarını belirleyerek kemik sağlığının değerlendirilmesinde önemli bir tekniktir. Bu parametre, osteoporozun varlığını ve kemik kırılabilirliğinin derecesini belirlemek için klinik uygulamalarda sıkça kullanılmaktadır(Karadağ, 2014).

2.2.1. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar, osteoporoz tedavisinde sıkça kullanılan ilaçlardır. Hidroksiapatit kristallerine bağlanarak kemiğe entegre olan pirofosfat analoglarıdır. Bu ilaçlar, osteoklastların çoğalmasını ve fonksiyonlarını inhibe ederek osteoklast apoptozisini artırarak etki gösterirler. Oral yolla alındıklarında emilimleri düşük olmasına rağmen, kemikte uzun süre kalabilirler ve bu nedenle etkileri uzun süre devam eder. Bifosfonatlar, farklı süreler boyunca kemikte kalabilirler ve tedavi sonrası bile yararlı etkileri devam edebilir. Bu ilaçlar, kalça, vertebra ve vertebra dışı kırık riskini azaltmak için etkinliği kanıtlanmış birinci basamak tedavi seçenekleridir. Uzun vadeli güvenlik verilerinin bulunması, uygun maliyeti ve etkinliği nedeniyle oral bifosfonatlar tercih edilmektedir.

2.2.2. Denosumab

Denosumab RANKL'nin reseptör aktivatörüne bağlanan bir antikordur. RANKL reseptör aktivatörüne bağlanarak osteoklastik aktiviteyi baskılamaktadır. Kemik mineral yoğunluğunun artmasında etkinliği yüksektir. Postmenapozal osteoporozlu kadınların tedavisinde 2010 yılında FDA onayı almıştır (Şen,2022). Denosumabın çoklu kırık riski taşıyan, osteoporotik kırık öyküsü olan, uzun süreli sistemik glukokortikoid tedavisi almış yüksek kırık riski olanlarda, erkek osteoporozunda diğer osteoporoz tedavilerini tolere edemeyen ya da tedaviye cevapsız hastalarda kullanılması önerilmektedir. Menopoz sonrası dönemdeki kadınlarda, denosumab; kalça ve omurga dışı kırık riskini azaltırken, ön kol, omurga, kalça ve kemik yoğunluğunu artırır. Denosumab, her altı ayda bir deri altına enjekte edilir (Alparslan, 2022).

2.2.3. Kalsitonin

Kalsitonin, tiroid bezinden salgılanan bir hormondur ve C hücreleri tarafından üretilir. Ana işlevi, kan kalsiyum seviyelerini yükseldiğinde bu seviyeleri düşürmektir. Bu, kemik dokusundaki osteoklast hücrelerini etkileyerek gerçekleşir. Kalsitonin, osteoklast hücrelerinin fonksiyonlarını ve sayılarını azaltarak kemik rezorpsiyonunu (yıkımını) azaltır. Klinik uygulamalarda, paget hastalığı, kemik metastazları, D vitamini zehirlenmesi, osteoporoz gibi durumlarda somon kalsitonin preparatları kullanılmaktadır. Somon kalsitoninin nazal sprey ve oral formu bulunmaktadır (Şen, 2022).

2.2.4. Selektif oksijen modölatörleri (SERM)

Seçici östrojen reseptör modölatörleri (SERM'ler) arasında postmenopozal osteoporozun tedavisi ve önlenmesinde kullanımı onaylanmış tek ilaç Raloksifen'dir. İlk başta ciddi omurga kırığı olan kadınlarda, Raloksifenin omurga dışı kırık riskini azalttığı gözlemlenmiştir. SERM'ler, bifosfonatları tolere edemeyen veya kullanmak istemeyen, yüksek kırık riski olan kadınlar için bir alternatif sunabilir. Özellikle uzun süreli bifosfonat kullanımıyla ilişkili endişeleri olan daha genç postmenopozal kadın hastalarda tercih edilebilir.

2.2.5. Anabolik steroidler

Anabolik steroidler, doğal androjenlerden sentetik olarak elde edilen bileşiklerdir. Bu steroidler, kemik oluşturan hücrelerin çoğalmasını artırarak kemik oluşumunu teşvik eder ve kemik yıkımını azaltır (Reginster ve ekibi, 1999). (Reginster ve ark.,1999).

2.2.6. Sodyum florid

Sodyum floridin uzun süre kullanıldığı durumlarda kırık riskini azalttığı ve kemik sağlamlığını arttırdığı çalışmalar yapılmıştır. FDA, yavaş salınımlı sodyum floridin postmenapozal osteoporozu olan kadınlarda kullanımını onaylamamıştır ve bu ilacın geleceği belirsizdir (Bayrak Torun, 2014).

2.2.7. Parathormon

Parathormon iyonize kalsiyum seviyesinde düşmeye yanıt olarak salgılanan bir hormondur. Kalsiyum dengesini sağlamaktadır. PTH' ın kemik üzerinde hem anabolik hem de katabolik etkileri vardır.

PTH'ın düşük dozda aralıklı verilmesi, kemik oluşumunu artırırken, sürekli yüksek seviyeleri ise kemik yıkımını arttırır. Parathormon (PTH), özellikle diğer ilaçlara yanıt vermeyen veya yan etkiler nedeniyle diğer ilaçların kullanılamadığı şiddetli osteoporoz vakalarının tedavisinde tercih edilebilir (Küçüker, 2018).

2.2.8. Stronsiyum

Stronsiyum, kemik yıkımını bastırmanın yanı sıra aynı zamanda kemik oluşumunu da uyarak çift etkili bir mekanizmaya sahiptir. Kalsiyuma duyarlı reseptörleri uyarak preosteoblastların osteoblastlara dönüşümünü teşvik eder. Osteoblastlar, kemik yıkımını engellemek için osteoklastları durdurarak osteoprotegerin üretimini artırır. Stronsiyum ranelat, kemik mineral yoğunluğunu artırarak vertebra dışı ve vertebra kırık riskini azaltır (Lemaire ve ark, 2009).

Kırık riski yüksek olan postmenapozal osteoporozlu hastalarda ilk basamak tedavi olarak yer almaktadır. Kalsiyum ile birlikte kullanılması gerektiğinde araya iki saat süre konulmalıdır. Stronsiyum insan vücudunda eser miktarda bulunmaktadır. Kalsiyum ile aynı özelliklere sahip olmakla birlikte birçok süreçte kalsiyum ile aynı görevi üstlenmektedir. Stronsiyumun herhangi bir metaboliti bulunmamaktadır. Vücuttan atılımı gaita ve böbrek yoluyla gerçekleşmektedir. Stronsiyumun kemikteki içeriği serum konsantrasyonuna bağlıdır.

Stronsiyum, kemik yıkımını azaltmak için osteoklast aktivitesini bastırır ve aynı zamanda preosteoblast hücrelerinin büyümesini ve kollajen üretimini artırarak kemik oluşumunu teşvik eder. (Kışlak ve Genç, 2019).

2.2.9. Kombinasyon Tedavisi ve Ardışık Tedaviler

İki kemik oluşturma ilacının birlikte kullanılması kemik mineral yoğunluğunu artırabilir, ancak kırık riskini azaltmada ek fayda sağlamaz. Bunun yanı sıra, bu ilaçların kemik döngüsünü baskılama potansiyeli ve artan maliyet gibi dezavantajları vardır. Bu nedenle, genellikle önerilmez (Sindel, 2013).

2.2.10. İlaç Dışı Tedaviler

2.2.10.1. Beslenme

Osteoporozun engellenmesi ve tedavisinde, ilaç tedavilerine ek olarak dengeli bir beslenme büyük önem taşır. Optimal kemik sağlığı için yeterli miktarda D vitamini ve kalsiyum alımı son derece önemlidir, çünkü bu, doruk kemik kütlelerinin korunmasını destekler. Bunun yanı sıra, besinlerde bulunan temel yağ asitleri, bitkisel östrojenler, lif ve protein açısından zengin gıdalar, doymamış yağlar, vitaminler ve minerallerin osteoporozla beslenme arasındaki ilişkiyi güçlendirdiği belirtilmektedir (Kışlak ve Genç, 2019).

2.2.10.1.1. Fiziksel aktivite

Kemiklerin yapılanmasında kritik öneme sahip olan mekanik faktörler arasında yer çekimi etkisi ve kasların kasılması bulunmaktadır. Kasların kasılması ve kemiklere uygulanan mekanik yük, kemik oluşumunu destekler ve osteoblastların aktivitesini artırır.

Sürekli hareketsiz bir yaşam tarzı, kemik kaybına yol açabilir. Yaşlı bireylerin düzenli olarak egzersiz yapmaları, kalça kırığı riskini % 50-70 oranında azaltabilir. Sporcularda kemik yoğunluğunun daha yüksek olduğu bilinmektedir. Sedanter ve hareketsiz bir yaşam tarzına sahip yaşlı bireylerde osteoporozun daha hızlı geliştiği gözlemlenmiştir. Tüm bu bulgular, günlük egzersizlerin kemik mineral yoğunluğunu artırabileceğini ve osteoporozun önlenmesinde koruyucu bir rol oynayabileceğini öne sürmektedir (Beyazal, 2007)

2.3. İrisin

Egzersizlin sağlıklı yaşam için önemli olduğu uzun süredir bilinmektedir ve birçok hastalıkla mücadelede hekimler tarafından hastalara önerilmektedir. Son yıllarda keşfedilen ve bir egzersiz hormonu olarak tanımlanan irisin, 2012 yılında Boström ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir(Saydam, 2022). Bu araştırmacılar, irisin adını Yunan mitolojisinde müjdeli haber taşıyan tanrıça İris'ten türetmişlerdir.

Irisin, düzenli egzersiz yapıldığında ortaya çıkan ve vücutta enerji harcamasını artıran bir protein olarak bilinir. Beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürerek metabolizmayı destekler ve metabolik hastalıklardan korunmada etkili olabilir. İrisin, iskelet kaslarından salınan bir miyokin olarak işlev görür ve kaslarda

bulunan fibronektin tip III domain 5 (FNDC5) proteininin parçalanmasıyla oluşur. (Doğan, 2018).

2.3.1. İrisinin yapısı

İrisin, ilk olarak kas dokusunda keşfedilmiş olup 12 kDa molekül ağırlığına ve 112 aminoasitten oluşan bir yapıya sahiptir. Boström ve ekibi, irisinin glikoprotein yapısına sahip olduğunu vurgulamış ve Western blot analizi yoluyla farklı gruplar halinde varlığını belirlemişlerdir. İrisin'in farklı gruplara ayrılması, genellikle glikoliz ve salgılanabilir proteinlerin genel özelliklerine işaret etmektedir.

İrisin, insanlar ve farelerde FNDC5 molekülünün parçalanması sonucu oluşan bir bileşiktir. FNDC5, ilk olarak 2002 yılında iki farklı araştırma grubu tarafından keşfedilmiş ve tanımlanmıştır. İrisin, FNDC5 gen ailesinin bir üyesidir ve fibronektin tip III alanını içerir. İrisin, FNDC5'den bir sinyal peptidi ve hidrofobik bir bölgenin proteolitik işlem sonucunda ayrılmasıyla oluşur.

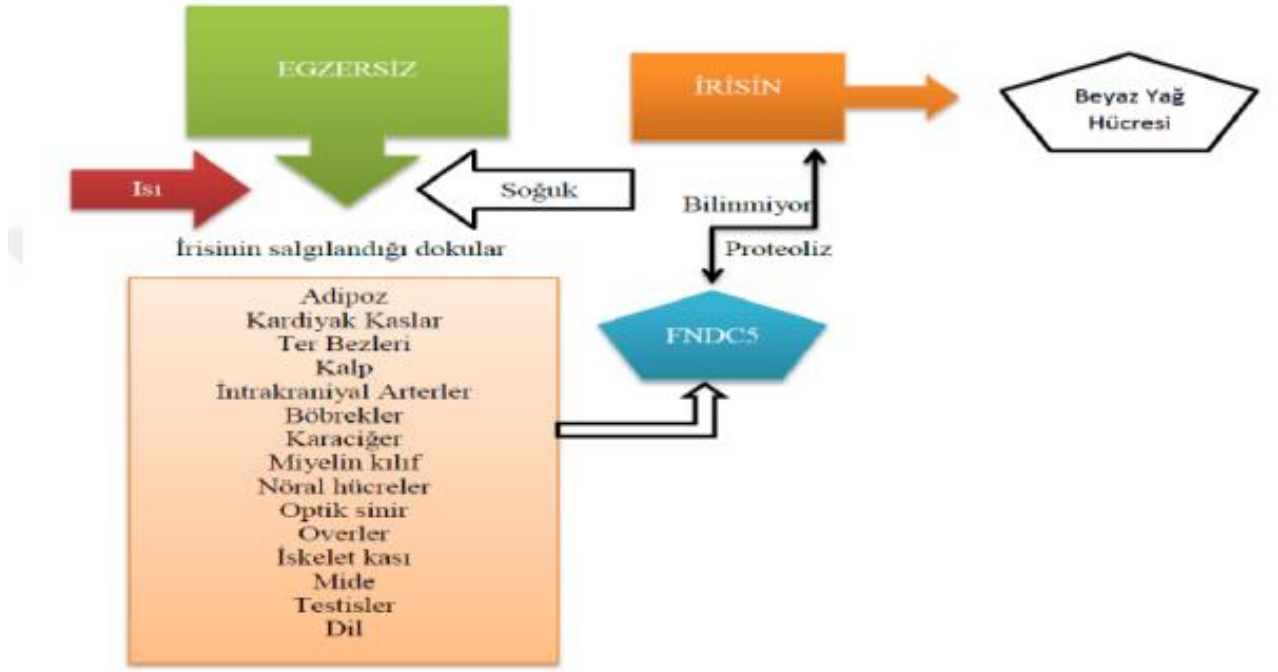
İrisin, farelerde 29 aminoasitlik bir sinyal peptidi, tek bir FN III fibronektin zinciri içeren 94 aminoasit ve bir C-terminalden oluşur. Transmembran FNDC5 32 kDa ağırlığındadır ve hücresel FNDC5 molekülünden daha büyüktür. Bu fark, FNDC5'in proteoliz sonucunda parçalanarak salgılanan irisinin, C-terminal bölgesinden ayrıldığı teorisini destekler. Dolayısıyla, FNDC5 proteolizinin ardından salgılanan irisin, memelilerde evrimsel olarak iyi korunmuştur.

Örneğin, fare ve insanlarda irisin molekülleri arasında %100 benzerlik gözlenirken, insülin için benzerlik oranı %83, glukagon için %90 ve leptin için %83 olarak tespit edilmiştir (Aslan ve Yardımcı, 2013).

2.3.2. İrisin hormonunun sentezi ve dokulara dağılımı

İrisinin vücutta sentezlendiği dokular şekil 1.7 de gösterilmiştir. Bir fareler üzerinde gerçekleştirilen bir araştırmada, kalp ve iskelet kaslarında, doku başına düşen irisin seviyeleri karşılaştırılmış ve kalp kasında iskelet kasına göre daha yüksek irisin seviyeleri belirlenmiştir. İrisin, üç ana salgı organı olan paratiroid, submandibular ve sublingual bezlerde de tespit edilmiştir. Ayrıca, periferik sinir kılıfları da irisin antikoruna karşı güçlü bir reaksiyon göstermektedir. İrisin ayrıca yağ dokusunda da sentezlenmektedir. Dolayısıyla, irisin, miyokin ailesinin bir parçası olduğu kadar, adipokin ailesinin de bir

üyesi olarak kabul edilmektedir(Altay, 2015). İrisinin vücutta sentezlendiği dokular Şekil 2.7'de gösterilmiştir



Şekil 2.7. İrisinin Vücutta sentezlendiği dokuların şematik gösterimi (Aslan ve Yardımcı,2017)

2.3.3. İrisin hormonunun ana fizyolojik ve biyokimyasal etkileri

İrisin, potansiyel biyokimyasal etkileriyle tanınmakta olup yağ dokusunun kahverengileşmesine yol açarak termogenezi artırır. Beyaz yağ dokusu genellikle yağ asitleri ve trigliseritlerden oluşur ve insülin direncine katkıda bulunabilir. İrisin, beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü teşvik ederek insülin direncini azaltabilir ve glikoz homeostazını iyileştirebilir. İyileştirilmiş glikoz homeostazı, kilo kaybı ve antidiyabetik tedavi ile anti-obezite tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmektedir (Mahajan ve Patra, 2012).

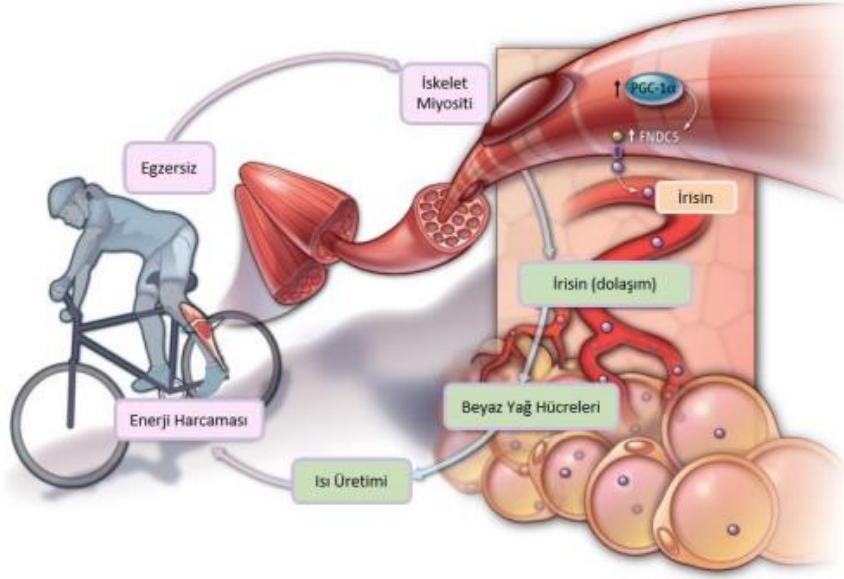
İrisin'in ilk olarak bilinen rolü, beyaz yağ dokusunun kahverengi hücrelere dönüşümünü tetiklemesiydi. Ancak son araştırmalar, irisinin kemik kütlesinin düzenlenmesinde, hatta kahverengileşme tepkisini başlatmak için gerekli olan konsantrasyondan daha düşük seviyelerde bile merkezi bir rol oynadığını göstermiştir. Genç farelere düşük dozda uygulanan irisin, kortikal kemik mineral yoğunluğunu artırarak

kemik geometrisini olumlu yönde değiştirmiştir. Ancak irisin daha yüksek dozlarda uygulandığında, artan düzeyinin beyaz yağ dokusundaki UCP1 ekspresyonunu etkilemediği görülmüştür. Bu bulgular, fiziksel aktivite sırasında iskelet kası tarafından tetiklenen olumlu sonucu açıklamaktadır ve kemik dokusunun irisin hareketine yağ dokusundan daha duyarlı olduğunu göstermektedir (Önal, 201)

İrisin, beyaz yağ dokuyu kahverengi yağ dokusuna dönüştürerek yeni dokunun mitokondriyal zarlarının iç kısmında UCP1 (Üretken bağlantı protein 1) bulunur. Oksidatif fosforilasyonda elektron taşınması sırasında, H^+ atomları mitokondri matriksinden zarlar arası boşluğa pompalanır. Protonlar zarlar arası alandan matrikse geri aktarıldığında, proton gradientinde depolanan enerji ATP sentaz tarafından ADP'den ATP sentezi için kullanılır. Zarlar arasındaki protonlar, kahverengi yağ dokusunda bulunan UCP-1'ler aracılığıyla mitokondri matriksine taşınır. UCP-1'lerin bu taşıma işlemi sırasında, ATP sentazdaki proton akışı azalır ve ATP sentezi kısmen engellenir. Protonların UCP-1'ler aracılığıyla taşınması sürecinde, proton gradientinde depolanan enerji sıcaklık salınımına neden olur. FNDC5 geninin ekspresyonu, peroksizom proliferatör-aktif reseptör gamma (PPAR- γ) ve koaktivatörü (PGC-1 α) yoluyla artar. PPAR- γ , egzersiz tarafından indüklenen ve kas tabakasının enerji harcamasına neden olan önemli bir bileşendir. PGC-1 α , enerji metabolizmasının programlanmasında transkripsiyonel biyolojik sistemlere aracılık eder ve aynı zamanda mitokondriyal biyogenez ve oksidatif metabolizmayı kontrol eder. Bu bulgular, kahverengi yağ dokusunda termogenezin FNDC5 tarafından düzenlendiğini göstermektedir (Küçüker, 2018).

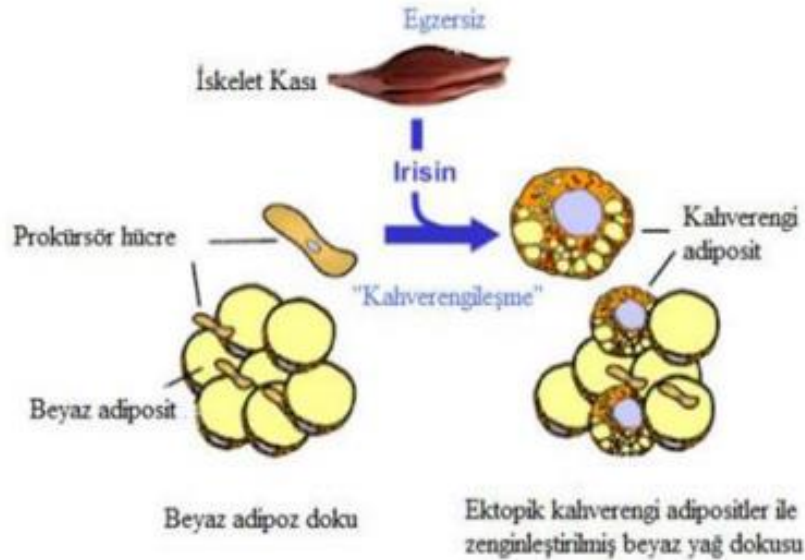
2.3.4. İrisin hormonunun egzersiz ile ilişkisi

Birçok araştırma, irisin hormonunun egzersizle ilişkisini incelemiş olmasına rağmen, elde edilen sonuçlar genellikle çelişkilidir. İnsanlar ve fareler üzerinde yapılan çalışmalar, egzersizin iskelet kaslarında FNDC5 mRNA'sının arttığını göstermiştir. Egzersizin genellikle yiyecek alımını azaltmadığı, ancak yağ yakımını ve enerji harcamasını artırdığı bilinmesine rağmen, irisin bu süreçteki moleküler mekanizması, keşfedilene kadar tam olarak anlaşılamamıştır (Aydın, 2014). EEgzersiz yoluyla indüklenen irisin sekresyonunun mekanizması Şekil 2.8'de verilmiştir.



Şekil 2.8. Egzersiz yolu ile irisin salınımı (Aydın, 2014)

Dolaşımdaki miktarı artan irisin, adipozit termojenik programları aktive etmektedir. Bu sayede mitokondriyal enerji harcaması ve ısı üretimi artmaktadır. İrisinin metabolizma üzerinde yarattığı sinyal mekanizması, mitokondriyal biyogenez uyararak beyaz yağ dokuları üzerinde metabolizmayı hızlandırabilir ve beyazdan kahverengiye bir dönüşüm sürecini aktive edebilir (İnce, 2020). İrisinin beyaz yağ dokusundan kahverengi yağ dokusuna dönüştürme etkisi şekil 2.9’ de gösterilmiştir.



Şekil 2.9. İrisinin beyaz yağ dokusunda kahverengileşmeye etkisi (Gülmez ve Atakişi, 2020)

Dolayısıyla yağ dokunun da enerji harcaması, ısı üretmesi ve kilo kaybı sağlanmasına destek olması araştırmacılar tarafından oldukça güncel ve ilgi çekici olarak karşılanmıştır. Ancak benzer tasarıma sahip araştırmaların sonuçları bile standarttan uzak oldukça değişken olabilmektedir.

Boström ve ekibi, farelerde ve insanlarda egzersiz sonrasında iskelet kasında FNDC5 mRNA'nın arttığını rapor etmişlerdi. FNDC5 ekspresyonunu fare karaciğerinde gözlemlemek için adenovirüsler vektör olarak seçilerek karaciğere enjekte edilmiştir. Bu işlem sonucunda farelerin kahverengi yağ dokusunda FNDC5'in aşırı salgılandığı tespit edilmiştir. Anoreksiya nervozalı yetişkinler üzerinde yapılan çalışmalarda irisin düzeyleri ile egzersiz arasında bir bağlantı olmadığı belirtilmiştir. Yapılan araştırmalar, bilinmeyen bir proteaz yoluyla FNDC5'den ayrılarak kana salgılanan irisin hormonunun, beyaz adipoz dokuya ulaşarak bilinmeyen bir reseptörle etkileşime girdiğini ortaya koymuştur. Bu etkileşim, beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşmesini sağlamaktadır. Bu nedenle irisin hormonunun bir egzersiz proteini olduğu düşünülmektedir. Yıkım sürecinde irisin hormonu, ATP'yi bloke ederek ısı üretimini sağlamaktadır (İnce, 2020).

2.3.5. İrisinin kemik metabolizması üzerine etkileri

İrisin hormonunun kemik metabolizması ile ilişkisi irisin hormonunun osteoblastları uyarmasıyla açıklanmaktadır. Egzersizin kırık riski ve kemik mineral yoğunluğu açısından olumlu etkisi bulunmaktadır ve bu durumun irisinin sağladığı düşünülmektedir. Özellikle fiziksel engelli ve yatağa bağımlı insanlarda osteoporoza bağlı kırıklıklar açısından irisinin olumlu yönde etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. İrisin kemik metabolizmasında önemli bir biyomarkır olarak ortaya çıkmıştır. İrisin hormonu osteoklast sayısını azaltarak ve osteoblast sayısını arttırarak kemik kütlesinin ve kemik yapısının kontrolünde görev almaktadır. Yapılan bir çalışmada düşük irisin seviyesi osteoporoz riski teşkil ettiği belirtilmiştir. Kemik mineral yoğunluğu ile irisinin pozitif korelasyona sahip olduğu görülmüştür. Bu nedenle irisin osteoporozla ilişkili klinik bir gösterge olarak veya osteoporozun tedavisinde kullanılabilmektedir.

Metabolik hastalıklardan biri olduğu bilinen Cushing sendromun Yoğunluğu açısından olumlu etkileri olduğuna inanılan irisinin, özellikle fiziksel engelli ve yatağa bağımlı kişilerde osteoporoza bağlı kırıklıkları azaltabileceği düşünülmektedir. İrisin, kemik metabolizmasında önemli bir rol oynar ve kemik kütlesinin ve yapısının kontrolünde görev alır. Osteoklast sayısını azaltarak ve osteoblast sayısını artırarak kemik sağlığını destekler. Bir çalışmada düşük irisin seviyelerinin osteoporoz riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Kemik mineral yoğunluğu ile irisinin pozitif korelasyonu bulunmuştur. Dolayısıyla, irisin osteoporozun klinik bir göstergesi olarak veya tedavisinde kullanılabilecek bir araç olarak kabul edilebilir (Yılmaz ve Mutlu, 2022).

2.3.6. Vücut kitle indeksi ve irisinin bağlantısı

İrisin, bir egzersiz hormonu olarak da bilinen bir peptid hormonudur. Vücut kitle indeksi (VKİ), bir kişinin kilosunun (kilogram cinsinden) boyunun karesine (metre cinsinden) bölünmesiyle hesaplanan bir ölçümdür. İrisin ve vücut kitle indeksi arasındaki bağlantı, metabolizma, yağ metabolizması ve kilo kontrolü üzerindeki etkilerine dayanmaktadır.

Yağ Metabolizması ve Enerji Harcaması: İrisin, beyaz yağ hücrelerinin kahverengi yağ hücrelerine dönüşümünü teşvik edebilir. Kahverengi yağ hücreleri, enerjiyi ısı üretimi için harcarlar, bu da metabolizmanın artmasına ve yağ yakımının artmasına katkıda bulunabilir. Bu, vücut kitle indeksi ile ilişkilendirilebilir çünkü düşük irisin seviyeleri obezite ve aşırı kilo riskiyle ilişkilendirilmiştir.

Kas Kütlesi Artışı ve Yağ Azalması: İrisin, kas hücrelerinde lipoliz (yağ parçalanması) ve lipogenez (yağ oluşumu) süreçlerini düzenleyebilir. Bu, egzersizin kas kütlesini artırırken, aynı zamanda yağ kaybını da teşvik ettiği anlamına gelir. Daha fazla kas kütlesi, metabolizmayı artırabilir ve vücut kitle indeksinin düşük kalmasına yardımcı olabilir.

İnsülin Hassasiyeti ve Metabolik Sağlık: İrisin, insülin duyarlılığını artırabilir ve glukoz metabolizmasını iyileştirebilir. Bu, tip 2 diyabet riskini azaltabilir ve metabolik sendrom gibi hastalıkların önlenmesine yardımcı olabilir. Bu, vücut kitle indeksinin normal aralıkta kalmasına ve metabolik sağlığın korunmasına yardımcı olabilir.

İrisin ve vücut kitle indeksi arasındaki tam bağlantı karmaşıktır ve henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Ancak, yapılan araştırmalar, irisin seviyelerinin egzersiz düzeyleriyle ilişkili olduğunu, düşük irisin seviyelerinin obezite ve metabolik hastalıklarla ilişkilendirildiğini göstermektedir (Önal, 2017)

2.4. İzoprostanlar ve Prostaglandinler

Serbest radikallerin neden olduğu izoprostanlar, poliasantüre yağ asitlerinin enzimatik olmayan peroksidasyonu sonucu meydana gelir. İzoprostanların oluşumu, insanlarda ilk kez Morrow ve ekibi tarafından keşfedilmiştir. Bu bileşikler, prostaglandinlerin kimyasal olarak yapısal izomerleridir. Önemli bir yapısal fark, izoprostanların özel olarak cis yan zincirine sahip olmasıdır, oysa prostaglandinlerin prostan halkasına trans pozisyonunda yan zincirler içermesidir (Baştuğ,2011).

2.4.1. İzoprostanların yapısı ve oluşumu

Siklooksijenaz 1 ve 2 enzimleri, prostaglandinlerin üretiminde önemli bir rol oynar. Bu enzimler araşidonik asidi prostaglandin H₂'ye dönüştürerek prostaglandinlerin sentezine katkıda bulunur. Siklooksijenaz 1 (COX-1), çeşitli dokularda bulunur ve dokuların normal işleyişinde önemli rol oynar. COX enzimleri tarafından oluşturulan klasik prostaglandinlerden farklı olarak, izoprostanlar membran fosfolipidlerindeki araşidonik asitlerden türetilir.

Prostaglandinlerin yan zincirleri halkaya göre trans pozisyonunda iken, 8-izo-prostaglandin F_{2α} (8-iso-PGF_{2α}) lerin yan zinciri halkaya göre cis pozisyonundadır. İzoprostanların oluşumu için siklooksijenaz enzimine (COX1 ve COX2) gerekli değildir.

Bu bileşikler kısa bir süre içinde parçalanır ancak bazıları özellikle akciğer ve böbrek gibi organlarda güçlü biyolojik etkilere sahiptir (Ercan,2009).

İzoprostanlar, ilk olarak 1967'de laboratuvar koşullarında sentezlendikten sonra, yaklaşık 20 yıl sonra büyük ölçüde canlı organizmalarda bulunduklarını ve önemli biyolojik etkilere sahip olduklarını keşfedildi. Geleneksel prostanooidlerden farklı olarak, izoprostanlar, esas olarak serbest asitlerden değil, fosfolipidlerin sn-2 konumundaki ester bağlarında sentezlenirler. Bazı izoprostan yolları, PGD2 ve PGE2 gibi normal prostanooidlerle benzerlik gösterirken, en yaygın bulunan analogu prostaglandin $F_{2\alpha}$ 'dır. Ancak bunlar, stereokimyasıyla diğerlerinden ayrılır. Örneğin, normal prostanooidlerde olduğu gibi, yan zincirinde trans izomerlerinin bulunmasına rağmen, temel olarak sis siklopentan halkası taşır. İzoprostanlar F, D ve E serilerinde 4 rejyooizomer içerir ve her biri 8 farklı diastereoizomerik forma sahip olabilir, yani her seriden 64 farklı izomer oluşabilir. Onları normal prostaglandinlerden ayırmak için "isop" ön eki verilmiştir ve yan zincirindeki hidroksil grubunun konumu (5, 8, 12 veya 15 gibi rakamlarla) daha belirgin şekilde tanımlanmıştır (Polat, 2015).

2.4.2. İzoprostanların diğer biyolojik aktiviteleri

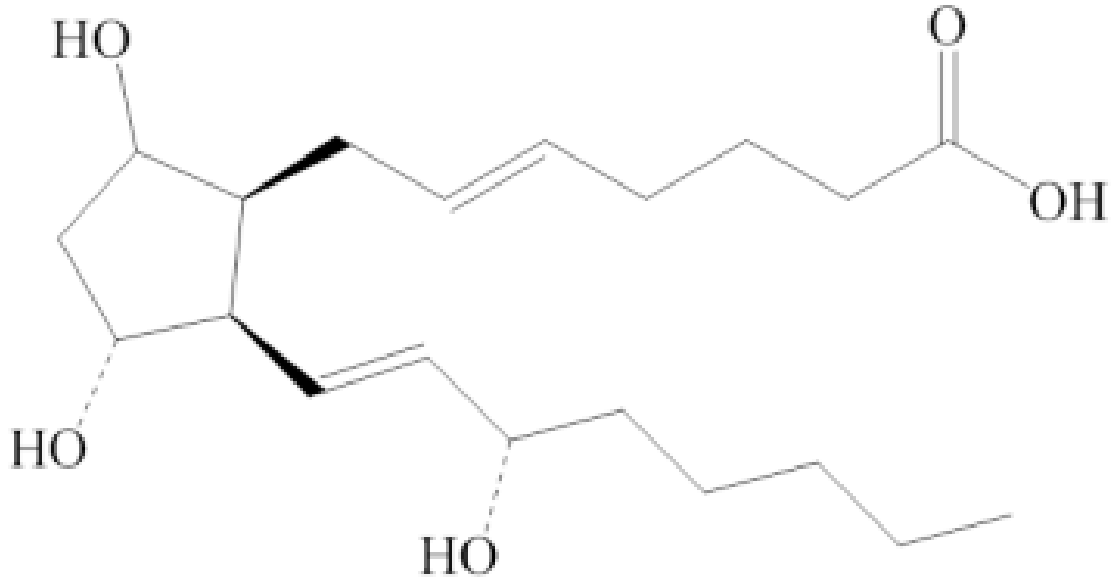
İn vivo ortamda 15- $F_{2\alpha}$ izoprostanının ne kadar önemli olduğu konusunda ciddi bir tartışma var. Bu izoprostan türü, ticari olarak uygun olan ve en fazla çalışılan ilk izoprostan türüdür. Vasküler tabakalarda, lenfatik damarlarda, böbrek ve diğer kan damarlarında, bronşlarda, uterus ve gastrointestinal bölgede yapılan intravenöz uygulamalarda, özellikle vazokonstriktör bir etki gösterir. Ayrıca belirli vasküler düz kas hücrelerinde mitoz indüksiyonunu teşvik edebilir. Akciğerde, farklı doku ve hücre tipleri, izoprostanlara çeşitli şekillerde yanıt verir. Bu yanıtlar, izoprostanın belirli türüne ve konsantrasyonuna bağlı olarak uyarıcı veya inhibe edici olabilir, bu da hücrel ve hayvansal türe özgüdür. İzoprostanlar, diğer dokularda olduğu gibi, akciğerdeki çeşitli hastalık durumlarında önemli bir oksidatif stres faktörü olarak kabul edilir. Bununla birlikte, izoprostanların sadece oksidatif stresin bir göstergesi olmadığı, aynı zamanda farklı bir inflamatuvar mediatör sınıfı olabileceği ve muhtemelen vasküler düz kas tonusunu düzenlemede rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Benzer şekilde, izoprostanların karaciğerde de oksidatif hasarın belirleyici bir faktörü olduğu düşünülmektedir. Eikozapentaenoik asitten türeyen izoprostanların önemli biyolojik aktivitelere sahip olduğu da bilinmektedir (Ercan, 2009).

2.4.3. İzoprostanların ölçüm yöntemi

F2-izoprostanlar, poliansatüre yağ asitlerinin serbest radikal veya otooksidasyonu sonucu oluştuğundan, numune saklanırken veya işlemde geçirilirken artefakt olarak oluşumunu önlemek için önlem alınmalıdır. Plazma, doku gibi lipid içeren numuneler hemen sıvı nitrojen ile dondurulup, -80 derecede saklanmalıdır; -80 derecede sekiz ay kadar sabit ve stabil kalabilir. İdrarda poliansatüre yağ asitleri bulunmadığı için otooksidasyon problem teşkil etmez. İzoprostanlar, lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak kan, idrar, safra, beyin-omurilik sıvısı ve perikardial gibi sıvılarda, ayrıca karaciğer, beyin dokularında ölçülmüştür. Bu ölçümlerde farklı metodlar kullanılmıştır. GC-MS (gaz kromatografi/elektron tutma/negatif kimyasal iyonizasyon kütle spektrometre) ve immüno-GC-MS (GC-MS öncesinde immüno afinite kolonu ile saflaştırma) yöntemleri ile izoprostan ölçümleri yapılabilmektedir. En önemli dezavantajları pahalı ve özelleşmiş ekipman gerekliliğidir. 8-izo-Prostaglandin $F_{2\alpha}$ için hem in vivo hem de in vitro çalışmalarda kullanılmak üzere immünoassay kitleri mevcuttur (Şirin, 2006).

2.4.4. 8-izoprostan (PG F2)

8-izo-Prostaglandin $F_{2\alpha}$, (8-iso-PGF $_{2\alpha}$) birçok hastalıkta etkili biyolojik aktivite gösteren önemli bir izoprostan türüdür. F2 izoprostanlar olarak adlandırılan prostanlar, COX enzimiyle üretilen prostaglandin $F_{2\alpha}$ 'nın izomerleridir. İn vivo koşullarda, 36 D 2 izoprostanlar prostaglandin 2'ye, E 2 izoP'lar ise prostaglandin E2'ye benzer bileşikler olarak oluşur. 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ 'nın kimyasal yapısı Şekil 2.10'da gösterilmiştir.



Şekil 2.10. 8-iso-PGF_{2α}'nın kimyasal yapısı

Araşidonik asit, hücre zarlarının bir bölümü olan fosfolipidlerden serbest hale geldiğinde, çeşitli dokularda birikir ve yerinde F2 izoprostanlarını oluşturur. Bu izoprostanlar, hücresel aktivasyonun bir sonucu olarak fosfolipaz bağımlı bir mekanizma ile dolaşıma geçer ve daha sonra idrarla atılır. İzoprostanlar, lipid peroksidasyonunun bir işareti olarak kabul edilir.

Bu sebeple, idrar, kan, kalp zarı sıvısı, safra ve beyin-omurilik sıvısı gibi değişik beden sıvılarında, ayrıca karaciğer ve beyin dokusunda ölçülebirlirler (Polat, 2015).

8-iso-PGF_{2α}, plazma lipoproteinlerinde oksidatif zarar vererek hücrelerin DNA ve protein yapısını bozarak, ateroskleroz riskini artırabilir. İzoprostanların (8-iso-PGF_{2α}'nın bir izomeri) üretimi oksidatif stres mevcudiyetinde artar. Egzersiz ve diyet yoluyla 8-iso-PGF_{2α}'nın azalması, oksidatif streste bir azalma olduğunu gösterir. Bu azalma, hem reaktif oksijen türlerinin düşüşüne hem de nitrik oksitlerin radikal temizliğinde bir azalma olacağını belirtir. Plazma 8-iso-PGF_{2α} düzeylerindeki değişikliklerde, kronik egzersizin etkisi akut egzersizden daha az belirgindir. Bu, kronik değişikliklerin plazma 8-iso-PGF_{2α} konsantrasyonundaki etkisinin akut değişikliklerden daha az olduğunu gösterir. Ayrıca, kronik egzersize yönelik araştırmaların yetersizliği bu konuda net bir değerlendirme yapılmasını zorlaştırır. (Esen, 2014).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Hasta Seçimi ve Örneklerin Toplanması

Çalışmaya Mayıs 2022- Mayıs 2023 tarihleri arasında, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Polikliniği'ne başvuran, 50-65 yaşları arasında 30 postmenopozal osteoporoz (Grup 1) ve yaş-cinsiyet uyumlu 50-65 yaşları arasında 30 postmenopozal dönemde olan sağlıklı kontrol bireyler (Grup 2) dahil edilmiştir.

Dışlama kriterleri; erkek hastalar, premenopozal kadın hastalar, sekonder osteoporoz (hipogonadizm, romatoid artrit, steroid kullanımı, hiperkortizolemi, tirotoksikoz, çölyak hastalığı, malabsorpsiyon vb.) ve malignitesi olan hastalardır. Çalışma kriterlerine uyan hastaların tamamından bilgilendirme içeren yazılı onam alındı. Hastaların başvurularında tansiyon ölçümü yapılarak boy, kilo ve vücut kitle indekslerine bakıldı. Hastanemiz kayıt sisteminden açlık kan şekeri, kan üre azotu, kreatin, AST, ALT, ALP, kalsiyum, fosfor, D vitamini, PTH, sodyum, potasyum, magnezyum, demir, ferritin, vitamin B12, total protein, albümin, sedimentasyon, CRP, TSH, sT3, sT4, kortizol, LDL, Trigliserit, HDL, beyaz küre, nötrofil, lenfosit, platelet, hemoglobin değerleri kaydedildi. Hastalara DEXA çekimi yapıp 24 saatlik idrarlarında kalsiyum-fosfor-kreatin düzeyleri çalışıldı. Hastalar DEXA sonuçlarına göre gruplandırıldı. Katılımcılar, çalışmanın amacı, içeriği ve uygulanışı hakkında bilgilendirilmiş ve onayları alınmıştır

3.1.1. Biyokimyasal değerlendirme

Hasta grubu için KSÜ SUA Hastanesi Kadın Doğum Polikliniğine başvuran ve gönüllü olmayı kabul eden (dışlama kriterlerine uyanlar çıkarıldıktan sonra) klinik ve/veya histopatolojik olarak “osteoporoz” tanısı alan 50-65 yaşları arasında postmenopozal kadınlar seçilmiştir. Bununla birlikte Kadın Doğum Polikliniğine başvuran 50-65 yaşları arasında, osteoporozu olmayan postmenopozal kadınlardan ise kontrol grubu oluşturulmuştur.

Her gruptaki hastalardan en az 5 ml venöz kan örneği alınıp 4000 rpm'de 15 dakika santrifüj işlemi sonrası elde edilen serum örnekleri çalışma gününe dek -80 derece sıcaklıkta saklandı. Çalışma günü oda sıcaklığına alınan örnekler ELISA cihazında ticari kitler ile Tıbbi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında analiz edildi.

İrisin, D vitamini ve 8-iso-PGF2 α 'nın serum düzeyleri ticari kitlerle (MyBiosource Company, USA) kullanılarak kantitatif bir sandviç enzim immünolojik tahlil tekniği (ELISA) ile ölçüldü. Her parametrenin absorbanları bir mikropłaka okuyucu (model 680 BioRad Hercules, ABD) kullanılarak 450 nm'de ölçüldü. Sonuçlar GraphPad PRISM 5.0 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, ABD) kullanılarak hesaplandı. Her iki analiz için de elde edilen verilerin Normal Dağılıma uygunluğunu sağlamak için Logaritmik Dönüşüm gerçekleştirildi. Tüm numuneler iki kopya halinde test edildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel veriler için (Statistical Package for Social Sciences) 22 programı kullanılmıştır.

Sonuçlar, ortalama $\pm$ standart sapma olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasındaki farkların değerlendirilmesi için, normal dağılıma uyan değişkenler için Student t-testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler için ise Mann-Whitney U testi tercih edilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için Pearson veya Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak p değeri 0,05'in altındaysa, sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 30 tanesi kontrol grubu (grup 1) ve 30 tanesi postmenopozal osteoporoz grubu (grup 2) olmak üzere toplam 60 birey dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubuna ait VKİ (Vücut Kitle İndeksi), yaş ve katılımcı sayısına ait demografik veriler Çizelge 4.1’de verilmiştir

Hasta grubu ile kontrol grubunda yaş ile ilgili anlamlı bir fark gözlenmedi($p>0.05$). Hasta grubu ile kontrol grubu VKİ değerleri kıyaslandığında anlamlı fark gözlemlendi($p<0.05$).

Grup 1 ve 2’deki kişilerin açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, AST, ALT, ALP, sodyum, potasyum, ferritin, vitamin B12, total protein, albümin, sedimentasyon, CRP, TSH ST3, ST4, kortizol, LDL, trigliserit, HDL ve total kolesterol değerleri çizelge 4.1’de belirtilmiştir. Çalışmamızda hasta ve kontrol bireylerden çalışılan serum biyokimya parametrelerinden açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, AST, ALT, ALP, sodyum, potasyum, total protein, albümin, sedimentasyon, CRP, TSH ST3, ST4 ve kortizol değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). Buna karşın hasta ve kontrol grupları arasında D vitamini, ferritin, vitamin B12, FSH, LH ve östrojen, trigliserit, LDL, HDL ve total kolesterol düzeyleri arasında anlamlı farklılıklar saptandı ($p<0,05$)

Hasta ve kontrol grubuna ait biyokimyasal veriler Çizelge 4.1 de verilmiştir. Kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda FSH ve LH düzeyleri yüksek, östrojen düzeyleri düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Hasta ve kontrol grubu östrojen düzeyleri kıyaslandığında anlamlı fark gözlemlenmiştir ($p<0.05$). Hasta ve kontrol grubu FSH düzeyleri kıyaslandığında anlamlı fark gözlemlenmiştir ($p<0.05$). Hasta ve kontrol grubu LH düzeyleri kıyaslandığında anlamlı fark gözlemlenmiştir ($p<0.05$). Hasta ve kontrol grubu D vit düzeyleri kıyaslandığında anlamlı fark bulundu ($p<0.001$).

Çizelge 4.1. Hasta ve kontrol grubuna ait rutin biyokimya analiz sonuçları ve demografik veriler

	Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	p değeri
Yaş	54,63±6,95	56,68±3,72	0,210
VKİ (kg/m ²)	30,12±4,05	26,97±2,38	0,040
Glukoz (mg/dl)	103,75±20,02	101,03±20,91	0,698
Kreatinin (mg/dl)	0,71±0,14	0,74±0,12	0,187
BUN (mg/dl)	15,44±4,89	13,67±4,02	0,155
AST (IU/L)	17,65±6,95	16,02±10,81	0,172
ALT (U/L)	14,06±10,08	13,95±10,44	0,259
ALP (IU/L)	78,55±36,02	74,32±20,03	0,207
Sodyum (mmol/L)	141,02±3,05	140,98±2,92	0,213
Potasyum (mmol/L)	4,51±0,33	4,32±0,30	0,071
Ferritin (ng/mL)	35,76±15,02	50,02±24,78	0,044*
Vitamin B12 (pg/mL)	276,78±132,58	371,43±157,22	0,037*
Total Protein (g/dL)	69,87±6,77	71,02±5,35	0,281
Albumin (g/dL)	42,55±4,51	43,65±3,56	0,477
Sedimentasyon (mm/saat)	18,77±6,79	16,09±7,24	0,154
CRP mg/L	1,98±0,54	1,56±0,68	0,902
TSH (mU/L)	1,77±0,86	2,01±1,25	0,055
ST3 (pg/mL)	2,76±0,49	2,49±0,25	0,817
ST4 (ng/dL)	1,32±0,25	1,30±0,23	0,596
Total Kolesterol (mg/dL)	234,86±42,76	201,02±43,65	0,046*
LDL (mg/dl)	135,05±38,77	118,54±37,01	0,035*
HDL (mg/dL)	35,77±16,85	50,77±12,04	0,041*
Trigliserid (mg/dL)	169,77±69,02	129,98±61,02	0,042*
Kortizol µg/dL	13,77±5,22	12,98±4,85	0,543
Östrojen (pg/mL)	37.83±33.93	62.28±23.13	0.03*
FSH (U/L)	44.81±25.21	10.13±8.5	0.04*
LH(U/L)	44.53±17.82	17.15±10.36	0.03*
DVit(ng/dL)	10.11±7.28	32.82±5.35	0.007*

*p<0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

8-iso-PGF_{2α} ve irisinin gruplar arası düzeyleri Çizelge 4.2’de verildi. 8-iso-PGF_{2α} düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulundu(p<0.001). İrisin düzeyleri ise kontrol grubunda hasta grubuna kıyasla yüksek bulundu(p<0.001).

Çizelge 4.2. 8-iso-PGF_{2α} ve İrisinin gruplar arası düzeyleri

Değerler		Hasta (n=30)	Kontrol (n=30)	p value
8-iso-PGF _{2α} (pg/mL)	Medyan (Q1-Q3)	724.25 (624.8-823.7)	361.31 (295.88-426.74)	<0.001
İrisin (ng/mL)	Medyan (Q1-Q3)	8.45 (7.05-9.85)	14.61 (12.5-16.73)	<0.001

İrisin ile VKİ arasındaki korelasyon analizi Çizelge 4.3’de verilmiştir. İrisinin, VKİ ile yüksek düzeyde anlamlı negatif ilişkisi olduğu belirlendi(p<0.001).

Çizelge 4.3. irisin ve VKİ arasındaki korelasyon analizi

	VKİ (kg/m ²)	İrisin (ng/mL)	p value
VKİ (kg/m ²)	-	-0.612	<0.001
İrisin (ng/mL)	-0.612	-	<0.001

D vitamini ile VKİ arasındaki korelasyon ilişkisi Çizelge 4.4’de gösterildi. VKİ ve D vitamini düzeyleri arasında yüksek düzeyde negatif yönde anlamlı korelasyon ilişkisi bulundu.

Çizelge 4.4. D Vitamini ile VKİ arasındaki korelasyon analizi

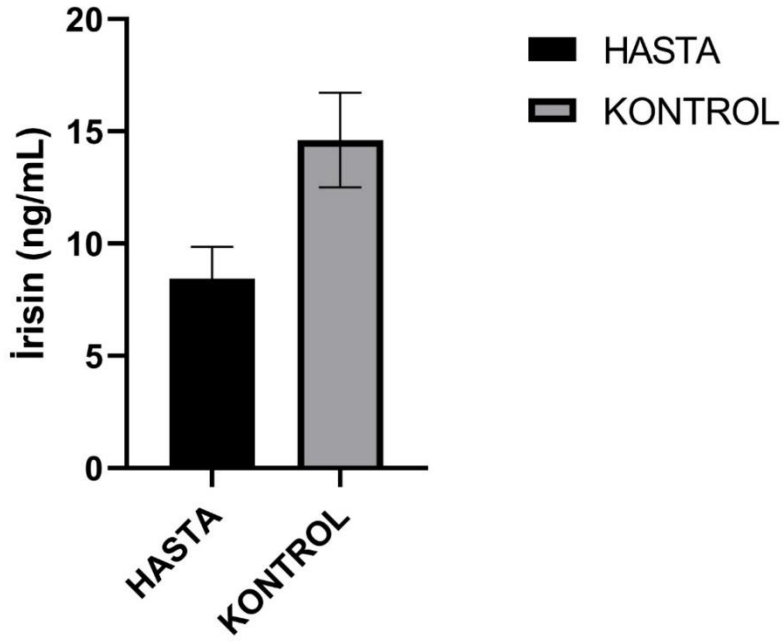
	VKİ (kg/m ²)	D Vitamini (IU)	p value
VKİ (kg/m ²)	-	-0.575	<0.001
D Vitamini (IU)	-0.575	-	<0.001

8-iso-PGF_{2α} ile VKİ arasındaki korelasyon ilişkisi Çizelge 4.5’de gösterildi. VKİ ve 8-iso-PGF_{2α} düzeyleri arasında yüksek düzeyde pozitif yönde anlamlı korelasyon ilişkisi bulundu.

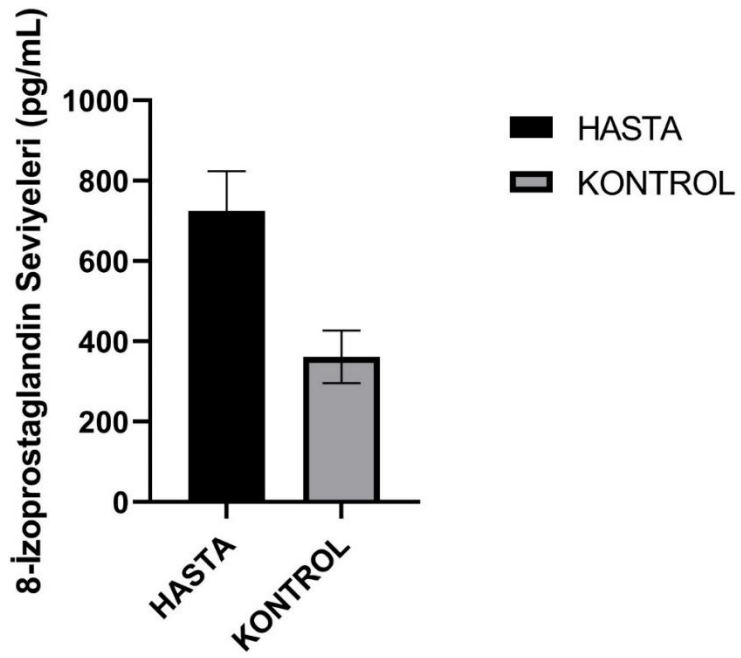
Çizelge 4.5. 8-iso-PGF_{2α} (pg/mL) ile VKİ arasındaki korelasyon analizi

	VKİ (kg/m ²)	8-iso-PGF _{2α} (pg/mL)	p value
VKİ (kg/m ²)	-	0.702	<0.001
8-İzoprostaglandin F _{2α} (pg/mL)	0.702	-	<0.001

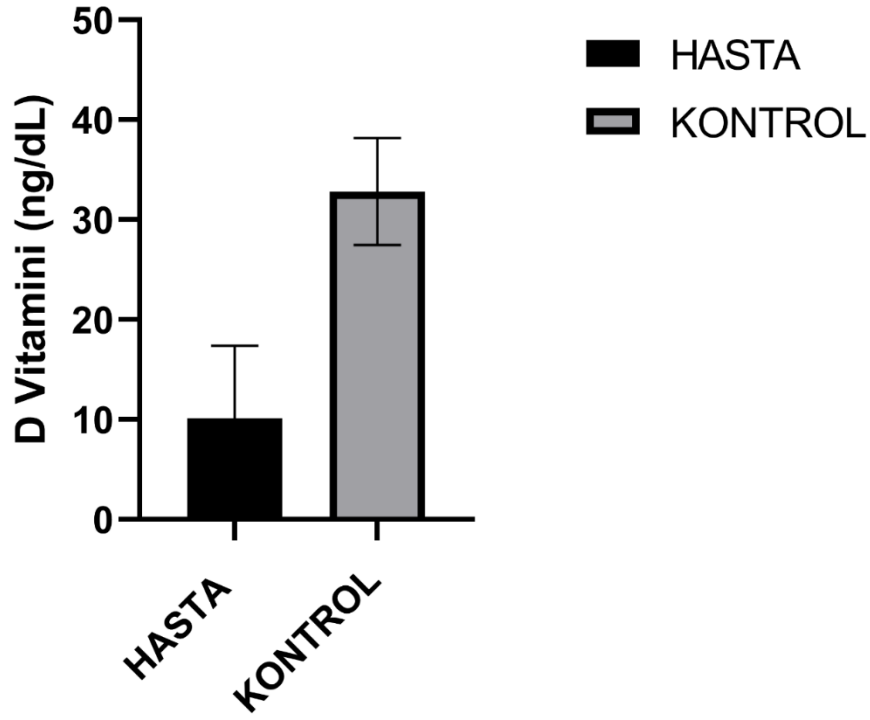
Çizelge 4.6. Hasta ve kontrol grubu irisin seviyeleri



Çizelge 4.7. Hasta ve kontrol grubu 8-iso-PGF_{2α} düzeyleri



Çizelge 4.8. Hasta ve kontrol grubu D vitamini düzeyleri



5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmamızda Bu tez çalışmamızda postmenapozal osteoporozlu kadınlarda artmış 8-iso-PGF_{2α} ve azalmış irisin ve D vitamini düzeylerinin bu hastalarda oksidatif stresin mevcudiyeti ve kemik yoğunluğunu azaldığını gösterilmiştir.

Osteoporoz, düşük kemik yoğunluğuyla, kemik dokusunun azalması ve yapısının bozulmasıyla ilişkilendirilen, kırık riski ve kırılabilirliğin arttığı geniş kapsamlı sistemik ve metabolik bir hastalıktır (Yanikkerem ve ark, 2003; Küçüker, 2018). Osteoporoz dünya genelinde yaygın olarak saptanan bir problemdir. Özellikle postmenepozal kadınlar ve ileriki yaşta insanlar büyük risk taşımaktadırlar. Yaşlı popülasyonunun giderek artması ise osteoporoz görülme sıklığını arttırmaktadır. Osteoporoz sıklığının önümüzdeki yıllarda da ciddi anlamda artış göstereceği düşünülmektedir (Fujita,2001). Osteoporoz, kökenine göre primer osteoporoz ve sekonder osteoporoz olarak iki ana gruba ayrılır. Özellikle menopoza sonrası kadınlarda risk artar. Bu, uzun vadeli östrojen eksikliğine bağlı olarak kemik döngüsünde artışa, kemik erimesine ve ilerleyici kemik kaybına yol açarak osteoporoz gelişimine neden olur(Stepan ve Vokrouhlicka,1999). Osteoporoz DXA (Dual enerji X-ray) ile T Skoru'nun 2.5 SD'nin altında olması ile tanımlanmaktadır. Osteoporoz olması durumunda en belirgin sonuç kalça kırıklıklarıdır. Dünyada 200 milyondan fazla kadınlarda osteoporoz görülmektedir. Genellikle postmenepozal kadınları etkilediği bilinmektedir (Tural ve ark, 2012).

Osteoporozun nedenleri arasında hormonal ve metabolik pek çok faktör bulunmasına rağmen, 8-iso-PGF_{2α} ve irisin hormonunun osteoporoz ve kemik metabolizması üzerindeki etkilerini gösteren araştırmalar kısıtlıdır.

Son yıllarda keşfedilen ve bir egzersiz hormonu olarak tanımlanan irisin, Boström ve ekibi tarafından 2012 yılında keşfedilmiştir (Saydam, 2022). Irisin, beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürerek enerji harcamasını artıran bir protein olarak bilinmektedir. Düzenli egzersiz yapıldığında, irisin iskelet kasından salınan bir miyokin olarak hareket eder ve bireyleri metabolik hastalıklardan korur. Bu miyokin, kaslarda bulunan ve FNDC5 adı verilen bir membran proteini olan fibronektin tip III domain 5'in (FNDC5) proteolitik parçasıdır. Bu yüzden, FNDC5 proteini tarafından üretilen proteolitik parçaya irisin adı verilir (Doğan, 2018). İrisin, yağ dokusunda termojenezi indükleyen bir hormon olarak tanımlanmıştı, ancak yapılan yeni araştırmalar, kemik turnoverini modüle etme konusunda güçlü bir yeteneğe sahip olduğunu göstermiştir. Bu etkiler, irisinin

egzersiz sırasında kas-kemik karışmasında anahtar bir aracı olabileceği ilkesini desteklemektedir. Bu tez çalışmamızda postmenapozal osteoporozlu kadınların serumunda kontrole kıyasla irisin düzeylerinin azaldığı saptanmıştır. İrisin düzeylerinin azalması kemik yoğunluğunu artmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bizim yaptığımız çalışmada ise hasta grubu VKİ verileri 30.12 ± 4.05 iken kontrol grubunun VKİ verileri 26.97 ± 2.38 idi. Hasta grubun VKİ'si oldukça yüksek olup obezlerdi. Çalışmamızda İrisin ile VKİ arasındaki korelasyon analizi sonucunda İrisinin, VKİ ile yüksek düzeyde negatif anlamlı ilişkisi olduğu saptandı. Çalışmamızda postmenapozal kadınlarda obez'lik ve osteoporoz bulgusu irisin salgısını negatif yönde etkileyerek azalttığı düşünülmüştür. İrisinin ve VKİ ilişkisini incelemek amacıyla yapılan çalışmalarda obezite cerrahisi öyküsü olan hastalardan kan örnekleri ve iskelet kası alınmıştır. Dolaşımdaki İrisin seviyelerinde ve iskelet kası örneklerinde FNDC5 mRNA seviyelerinde düşüş olduğu tespit edilmiştir (Huh ve ark., 2012). Dolaşımdaki irisin seviyesini incelemek amacıyla 40 hastada çalışma yapılmıştır. Hastaların VKİ sonuçları obez, anoreksik ve normal olarak sınıflandırılmıştır. VKİ ile irisin arasındaki ilişkiyi inceleyen korelasyon analizleri yapılmıştır. Obez tanısı konulan hastalarda, normal kilolu ve anoreksik hastalara göre daha yüksek serum irisin seviyeleri gözlenmiştir. İrisin ve VKİ arasında anlamlı derecede negatif bir ilişki tespit edilmiştir (Stengel ve ark., 2013). Cavelier ve arkadaşlarının İrisin ile D vitamini arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada ise VKİ ile irisin arasında korelasyon bulunamamıştır (Cavelier ve ark., 2014). Başka bir çalışma da, Postmenapozal Osteoporoz Hastalarında İrisin Düzeylerini Araştırmak için yapılan çalışmada iki grup oluşturulmuştur. Grup 1; 40 yaş ile 65 yaş arasında, primer postmenapozal osteoporozu olan kadın hastalardan oluşurken; Grup 2 ise aynı yaş grubunda primer postmenapozal osteoporozu olmayan, diğer dejeneratif nedenlerle polikliniğe başvuran kadın hastalar arasından seçilmiştir. Hastaların rutin biyokimya testleri irisin düzeylerine de bakılmıştır. Osteoporoz grubunun VKİ ortalaması $29,256 \pm 5,404$ iken, kontrol grubunun VKİ ortalaması $30,620 \pm 4,947$ idi. Her iki grubunun VKİ ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı. Araştırmacılar çalışmalarında her iki grubun VKİ değerleri ile irisin değerleri arasında bağlantı bulamamışlardır (Küçükler, 2018). Çeşitli araştırmacıların ve bizim çalışma sonuçlarımızın birbirinden farklı olmasının nedenleri; örnek sayıların az olması, ölçülen irisin düzeylerinde kullanılan yöntemlerin farklı olması ve homojen hasta grubun yetersizliğinden kaynaklanabilir.

Osteoporoz, özellikle menopoz sonrası kadınlar için kırık riskinin artması nedeniyle önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Menopoz adet döngüsünün bitmesine ve östrojenin

sağlığa faydalı etkilerinin yitirilmesine yol açmaktadır. Bu yitirilen etkilerden biri kemik kaybının hızlanmasıdır. Östrojen eksikliği kemik kütlesinin azalmasına ve osteoporoz riskinin artmasına neden olmaktadır. Primer osteoporozun risk faktörlerinden bazıları; 60 yaş üstü ve kadın olmak, menopoza bağlı östrojen kaybı, yetersiz kalsiyum ve D vitamini alımıdır. Vitamin D kalsiyum homeostazisinin sağlanmasında rol oynar ve eksikliğinde kas iskelet sisteminde önemli değişiklikler ortaya çıkar. D vitamini eksikliği özellikle alt ekstremitte proksimal kas gücünde azalmaya yol açar. Bu tez çalışmamızda Postmenapozal osteoporozlu kadınlarda D vitamini oldukça düştüğü saptanmıştır. Bu hastalarda hem menapozun hem de osteoporozun etkisiyle D vitaminin azaldığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda D vitamini takviyesinin osteoporoz sonucu oluşan kırıkların tedavisindeki ve önlenmesindeki etkisi güvenilir olduğu gösterilmektedir. Hem koruyucu önlemlerde hem de tedavide D vitamininin yeterli alımı ön plana çıkmaktadır. Osteoporoz oluşumu pek çok farklı nedene bağlı olsa da kadınlar yaşamları boyunca kalsiyum, D vitamini ve tüm besin gruplarından yeterli ve dengeli beslenerek gereksinimlerini karşılayabilecek kadar besin ögesi aldıklarında, osteoporoz gelişim riski en aza indirilebilir. Bunun yanı sıra, çalışmamızda D vitamini düzeyleri ile VKİ arasında negatif güçlü bir korelasyon saptanmıştır. Nitekim, obezitenin iskelet yapısı üzerindeki olumsuz etkisi kemik oluşumundan sorumlu olan kemik iliği hücrelerinin yerini yağ hücreleri geçmesi ve kemiğin gücünü kaybetmesi olarak düşünülebilir.

Süperoksit anyonları, hidroksil radikalleri ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen radikalleri DNA, protein ve lipidlerde ciddi hasara sebep olur. Serbest radikallerin yüksek seviyeleri, normal hücrel metabolizma (mitokondrial elektron transportu v.b.) veya çevresel etkenler (sitokinler, UV radyasyon v.b.) normal redoks balansının ve oksidatif stres durumunun değişmesi sırasında üretilir. Oksidatif stres serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup sonuçta doku hasarına neden olmaktadır. Oksidatif stres, osteoporozu da içeren pek çok patolojik durumda hücrel fonksiyonları değiştirebilir. Postmenapozal osteoporoz, kemik mineral yoğunluğunun azalmasına bağlı olarak kemiklerde kırılma eğiliminin arttığı bir hastalıktır. Oksidatif stres osteoporoz için önemli bir risk faktörüdür. 8-iso-PGF_{2α}, oksidatif stresin en hassas indikatörü'dür. Tez çalışmamızda; postmenapozal osteoporozlu kadınlarda, oksidatif stres belirteci olan 8-iso-PGF_{2α} düzeyleri artmıştır. Postmenapozal osteoporozlu hastalarda artmış serbest radikallerin düzeyleri prooksidan bir durum oluşturarak, 8-iso-PGF_{2α} düzeylerinin yükselmesine neden olur. Sonuç olarak, 8-iso-PGF_{2α} osteoporoz patogenezinde rol oynayabilir. 8-iso-PGF_{2α}, plazma lipoproteinlerinde oksidatif hasara yol

açarak hücrelerin DNA'sını ve protein yapısını bozarak, ateroskleroz riskini artırabilir. İzoprostanların (8-iso-PGF_{2α} nın bir izomeri) üretimi oksidatif stres varlığında artmaktadır. Egzersiz ve diyetle 8-iso-PGF_{2α}' nın azalması oksidatif strese azalmanın olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda 8-iso-PGF_{2α} düzeyleri ile VKİ arasında pozitif güçlü bir korelasyon saptanmıştır. Bu durum, postmenapozal kadınlarda obez oluşumu ile oksidatif stres düzeyleri arasında paralel bir ilişki olduğunu ifade etmektedir.

Sonuç olarak, bu tez çalışmamızda postmenapozal ostoporozlu kadınlarda 8-iso-PGF_{2α}'nın artışına bağlı olarak oksidatif stresin mevcut olduğunu ve irisin ile D vitaminin düzeylerinin düşmesinin kemik yoğunluğunun azalmasına bağlı olarak geliştiği saptanmıştır. Bu hastalara rutin tedaviye ek olarak, antioksidan tedavi, D vitamini ve irisin mimiklerinin verilmesini önermekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLERİ

Literatürde Osteopozlu hastalarla irisin osteoporoz ilişkisini inceleyen çok kısıtlı sayıda çalışma var iken postmenopozal osteoporozlu hastalarda 8-iso-PGF_{2α} düzeylerini inceleyen çalışma tespit edilememiştir.

Bu bulgular, irisinin osteoporoz patogeneğinde potansiyel bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Daha düşük irisin seviyelerinin osteoporoz riski ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, yüksek 8-iso-PGF_{2α} seviyeleri de osteoporozun patogeneğinde önemli bir faktör olabilir.

Bu çalışma, osteoporozun patogeneğinde irisin, 8-iso-PGF_{2α}, FSH, D vitamini gibi faktörlerin potansiyel rollerini ortaya koymaktadır. Bundan sonra yapılacak çalışmalar, irisin ve diğer faktörlerin osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde kullanılabilirliğini daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır. Özellikle irisin seviyelerini artırmaya yönelik tedavilerin osteoporoz önlemede potansiyeli olabilir.

KAYNAKLAR

- [1] Küçüker, G., Postmenapozal Osteoporoz Hastalarında İrisinin Yeri. Uzmanlık Tezi. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi. Elazığ. 90s (2018).
- [2] Yanıkkerem E., Çalık C (2003). Osteoporoz: bir gözden geçirme. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 19 (3): 167-178.
- [3] Yardımcı M.Y (2019). Osteoporoz sınıflandırma, etiyoloji ve risk faktörleri. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi*, 11(3):114-118.
- [4] Büyükturan Ö., Büyükturan B., Koçak F. M. A (2018) Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda torakal ve lumbal bölgenin eğrilikleri ile osteoporoz şiddeti arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*, 6(1): 77-82. doi: 10.30720/ered.418436
- [5] Kışlak, P., Genç F (2019). Osteoporoz ve tedavisi. *Lectio Scientific*, 3(1):1-18.
- [6] Özünal, A., Premenopozal Ve Postmenopozal Kadınların Osteoporoz Bilgi Düzeyleri, Kalsiyum Alımları İle Obezite Durumlarının İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara. 113s (2022).
- [7] Şen, E.K., Çocukluk Çağı İkincil Osteoporoz Tanısı Alan Hastaların Başvuru Bulguları, Tedavi Ve İzlem Özelliklerinin Değerlendirilmesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi. Ankara. 77 s (2022).
- [8] Akpolat, V (2008). Osteoporoz tanısında kullanılan kemik mineral yoğunluğu ölçüm yöntemleri. *Dicle Tıp Dergisi*, 35(3), 216-220.
- [9] Gündüz, E., Hipertrioidide Osteoporoz Sıklığı, Osteoporozu olan Hipertiriodili Hastalarda Osteoporoz Şemasının Değerlendirilmesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, sOsmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi. Eskişehir. 97 s (2004).
- [10] Özdemir, O., Yasrebi, S., Kutsal, Y. G (2015). Elli yaş üzeri erkeklerde osteoporoz tanısında kalça ve lomber omurga t skorları arasındaki uyumun değerlendirilmesi, *Türk Osteoporoz Dergisi*, 21(3):105-108. doi:10.4274/tod.22448
- [11] Kanat, E., Çelen, H., Yıldırım, M., Dıraz, N., Alp, A., Yurkuran, M (2008). Primer osteoporoz hastalarında demografik veriler, biyokimyasal ölçümler, dxa değerleri ve kırık arasındaki ilişki, *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 34 (1) :27-30.

- [12] Akyol, Y., Ulus, Y., Bigici, A., Kuru Ö (2019) Premenopozal ve postmenopozal kadınlarda osteoporoz bilgi ve farkındalık düzeyinin karşılaştırılması, *Türk Osteoporoz Dergisi*, 26(1): 10-18. doi:10.4274/tod.galenos.2019.46320
- [13] Ünver, G., Osteoporoz Tanısı Almış Yaşlı Kadınlarda Ağrı Ve Kırılabilirliğin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara. 78s (2015).
- [14] Riggs, L.B., Melton, L.J., 1995 Osteoporosis: Etiology, Diagnosis and Management, Lippincott Publishing, 350 s.
- [15] Teker, S., Postmenopozal Osteoporoz Hastalarında Nöropatik Ağrı; Uyku Kalitesi, Yaşam Kalitesi Ve Depresyon Üzerine Etkileri, Uzmanlık tezi, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adıyaman. 76s (2021).
- [16] Kutsal, Y. G., 2004 Osteoporozda Kemik Kalitesi, Güneş Tıp Kitapevi, 118 s.
- [17] Öncel, S., Sarıdoğan, M. E., Kutsal, Y.G., 2005 Osteoporoz tanı ve tedavi kılavuzu, Deomed Medikal Yayıncılık No: 1 , İstanbul ,71 s.
- [18] Üstün, C., Kökçü, A., Çokşenim, Ş (2009) Postmenopozal osteoporoz ve profilaktik tedavi, *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 8(3): doi:10.5835/jecm.v8i3.320
- [19]Schurman, D., Maloney, W., Smith, R., 2001 Localized osteoporosis , Academic Press, , San Diego, 385-400 s.
- [20] Akıncı Eser, S., Osteoporoz Ve Osteoartrit Tanısı Almış Yetişkin Hastalarda Glukozamin Ve Omega-3 -Kullanımı Sonrası Ağrı Şiddetindeki Azalmanın Ağrı Skalası İle Karşılaştırılması, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 48s (2019).
- [21] Eroğlu, K., Karaöz, S., Akkuzu, G (1997) Osteoporoz için risk faktörleri ve önlenmesi, *S.D.Ü Tıp Fakültesi Dergisi*, 4(4): 23-27.
- [22] Umay, E., Tamkan, U., Gündoğdu, İ., Umay, S., Çakıcı, A (2011) Osteoporoz risk faktörlerinin kemik mineral yoğunluğuna etkisi, *Türk Osteoporoz Dergisi*, 17(2):0-0.

- [23] Karademir, N., Primer Osteoporozda Risk Faktörleri ve Yaşam Kalitesinin Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi, Sağlık bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar, 132 s (2006).
- [24] Tural, Ş., Kara, N., Alaylı, G (2012) Osteoporoz genetiği, *Türk Osteoporoz Dergisi*, 17(3):0-0. doi:10.4274/tod.46855
- [25] Beyazal, M., Doğu Karadeniz Bölgesinde Osteoporoz İçin Risk Faktörlerinin Tespiti, Uzmanlık Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Trabzon, 67 s(2007).
- [26] Göksoy, T., Osteoporoz tanımı ve giriş. Osteoporozda Tanı ve Tedavi (Editör: Göksoy, T.,) Özlem Grafik Matbaacılık, (2000).
- [27] Baygal, Ş., Kadınların Osteoporoza İlişkin Sağlık İnançları Ve Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları, Yüksek Lisans Tezi, Türkiye Cumhuriyeti Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 124s (2018).)
- [28] Eryavuz, M., Akyüz, G., Kutsal, Y.G., Ardiç, F., Ardiçoğlu, Ö., Cantürk, F., Dinçer, G., Hepgüler, S., Kayhan, Ö., Oğuz, H., Saraç, Şenel,K., Tan, K., Tuncer, T., Yurtkuran, M., Eskiuyurt, N. T (2002) Osteoporozu olan türk kadınlarında karakteristik özellikler: çok merkezli çalışma. *Türk Osteoporoz Dergisi*, 8(1): 21 – 26.
- [29] Eroğlu, K., Karayavuz, S., Akkuzu, G (1997). Osteoporoz için risk faktörleri ve önlenmesi. S DÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 4(4):23-27.
- [30] Alimoğlu, M., Maraş Otu Osteoporoza Neden Olur Mu ?, Uzmanlık Tezi, KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İmam Üniversitesi TIP FAKÜLTesi, Kahramanmaraş, 58s(2008).
- [31] Saitoğlu, M., Erkeklerde Osteoporoz Risk Faktörleri Ve Somatotip İlişkisi. Uzmanlık Tezi. FIRAT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ. Elazığ. 100s (2006).
- [32] Vahabov, C., Senil Osteoporozda Endotel Fonksiyonun Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi. Ankara. 69s (2017).
- [33] Baş, A., Deneysel Diyabetik Nöropatide Rol Oynayan Oksidatif Hasarın İşitsel Uyarılmış Potansiyeller İle Fenolik Bileşiklerin Etkisinin Değerlendirilmesi, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İstanbul. 128s (2018).

- [34] Koçak, N., Sağlıklı Ve Osteoporotik Hastalarda All-On-Four Konseptinde İmplant Çevresinde Oluşan Stresin Sonlu Elemanlar Analizi Yöntemi İle Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Trabzon. 86s (2022).
- [35] İnsal, B., Pişkin, İ (2017). Kemik dokusunun fizyolojisi, *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 28(1), 28-32. <https://doi.org/10.35864/evmd.530089>
- [36] Tunçay, Ö. E., Biyomimetik Yöntemle Bor Katkılı Doku İskelelerinin Geliştirilmesi ve Kemik Doku Mühendisliğindeki Etkinliklerinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Ankara. 114s (2013).
- [37] Topaloğlu, U., Ketani, M.A., Saruhan, B (2017). Kemik doku ve kemikleşme çeşitleri. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 10(1):62-71.
- [38] Silva, F. R., Sasso, G., Cerri, P.S (2015). Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells. *BioMed Research International*, 1(1): 1-17. <https://doi.org/10.1155/2015/421746>
- [39] Güray, G., Maligniteli Olgularda Kemik Metastazlarının Kemik Sintigrafisi Ve Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi İle Kantitatif Ve Görsel Olarak Karşılaştırılması, Doktora Tezi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Edirne. 61s (2011)
- [40] Karakuş, Y., Osteoporoz Ve Osteopeni Hastalarında Antioksidan Enzim Aktiviteleri İz Element Ve Mineral Düzeylerinin Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Van. 102 s (2018)
- [41] Çalışkan, S., Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemilerinde Tedavinin Kemik Mineral Metabolizmasına Etkileri, Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, İstanbul. 127 s (2018)
- [42] Akdoğan, C., Bayındır, F (2023). Kronik psikolojik stresin osteoporoz patogeneziindeki rolü: ilişkili mekanizmalar ve potansiyel biyobelirteçleri, *Geriatrik Bilimler Dergisi* 6(1): 41-51. doi: 10.47141/geriatrik.1147586
- [43] Keleş Evlice, B., Kemik Dansitesini Saptamada Dental Volümetrik Tomografinin Etkinliği Ve Dexa İle Karşılaştırılması, Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adana. 90 s (2012)

- [44] Özkan, N (2015). Osteoporozun nöralterapi bakış açısıyla değerlendirilmesi ve tedavisi. *Journal of Complementary Medicine*, 9(2): 12-17.
- [45] Sakin, A., Güner, S., Çelik, K., Sakin, A., Htway, Z., Yiğit, N., Feyizoğlu, H., Öztürk, S (2013). Postmenopozal kadınlardan hipertansif olanlar ile normotansif olanlar arasındaki kemik mineral yoğunluğu. *Smyrna Tıp Dergisi*, 14(2):12-25.
- [46] Ulukoca, N., Kırklareli İl Merkezinde Üniversite Öğrencisi Kızlarda Beslenme, Egzersiz Ve Osteoporoz Konusunda Bilgi, Tutum, Davranışlarının Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Edirne. 123s (2019).
- [47] Ali, H. N., Osteoporoz Hastalarında Bifosfanat Tedavisinin Kemik Kırıkları Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara. 69s (2023).
- [48] Söyler, B., Birinci Basamakta 55 Yaş Ve Üstü Kadınların Osteoporoza Yönelik Tutum Ve Farkındalıklarının Değerlendirilmesi Ve Osteoporoz Risklerinin Belirlenmesi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Tıp Fakültesi, Adana. 67s (2023)
- [49] Soran, N., Postmenapozal Osteoporozda Oksidatif Stres ,Kemik Mineral Yoğunluğu,Kemik Yapım Ve Yıkım Belirteçleri Ve Yaşam Kalitesi. Harran Üniversitesi Tıp Fakülesi, Şanlıurfa. 57s (2009)
- [50] Çevik, R., Postmenapozal Osteoporozlu Hastalarda Kalsitonin Tedavisinin Serum Osteokalsin Düzeyleri Üzerine Etkisi. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır. 66s (1998)
- [51] Özünal, A., Alim, N (2021). Menopozal dönemde görülen osteoporozda kalsiyum ve d vitaminin rolü. *Türkiye Sağlık Araştırmaları Dergisi*, 3(1):46-55.
- [52] Bulca, S., Kasap H., Sarpel, T., Kocatürk, S., Başaran, S., Bertan, Y., Pazarbaşı, A (2014). Postmenopozal osteoporoz ile östrojen reseptör alfa geni (erα) xbaı ve pvuıı polimorfizmlerinin ilişkisi. *Cukurova Medical Journal*, 39(1):105-116.
- [53] Çavak, B., Öztürk, S (2020). Postmenopozal Kadınlarda Diyet İnflamatuvar İndeksi Ve Kırık İnsidansı İlişkisi. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 2(3), 13-18. doi:org/10.51536/tusbad.1133247
- [54] Uygur, M., Yavuz, D (2017). Glukokortikoid osteoporozu, *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 10(2):111-116.

- [55] Özdeş, K (2019). Glukokortikoidlere bağlı osteoporoz, *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi*, 11(3): 99 – 102.
- [56] Pala, G (2008). Postmenopozal sağlıklı kadınlarda kemik mineral yoğunluğu – tiroid stimulan hormon ilişkisi. *DEÜ TIP FAKÜLTESİ Dergisi*, 22(1):1-7.
- [57] Korkmaz, N., Postmenapozal Osteoporozlu Hastalarda Vitamin D Düzeyi, Denge, Kas Güçleri Ve Yaşam Kalitesi Arasındaki İlişki. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şanlıurfa. 96s (2012)
- [58] Kanis, J.A., Johnell, O., Oden, A., Jonsson, B., Dawson, A (2002). Ten-Year Risk of Osteoporotic Fracture and the Effect of Risk Factors on Screening Strategies, *Elsevier Science Inc*, 30(1):251–258. doi:10.1016/s8756-3282(01)00653-6
- [59] Üstündağ, N., Korkmaz, M., Öksüzkaya A., Balbaloglu, M (2013). Osteoporozun Tanı Yöntemleri, Komplikasyonları Ve Maliyetinin Değerlendirilmesi. *Bozok Tıp Dergisi*, 3(1):53-57.
- [60] Gürbüz, A., Fibromiyalji Sendromu Olan Hastalarda Kemik Yapım ve Yıkım Markırları ve Osteoporoz ile İlişkisi. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Elazığ. 111s (2017)
- [61] Kökbaş, U (2021). Biyokimyasal Kemik Belirteçleri, *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 30(2):76-85. doi:10.17827/aktd.771463
- [62] Tekin, Y., Bozdemir, E., Barutçuoğlu, B (2005) Osteoporoz tanısında kullanılan biyokimyasal göstergeler, *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 3(2):73-83.
- [63] Bayrak, C., Postmenapozal Osteoporozlu Kadınlarda Serum Sklerostin, Dickkopf-1 (Dkk-1), Osteoprotegerin (Opg)/ Nükleer Faktör Kappa B Ligandının Reseptör Aktivitörü (Rankl) Düzeyler. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir. 124s (2014)
- [64] Bayrak, S., Akciğer Kanseriinde Kemik Metastazlarının Saptanmasında Kemik Metabolik Belirleyicilerinin Klinik Önemi. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın. 62s (2009)
- [65] Altındağ, S., Gezici, A (2021). Kanser tanısı almış hastalarda kemik metastazlarının belirlenmesinde kemik sintigrafisi ile kemik spesifik alkalen fosfataz ve total alkalen fosfataz düzeylerinin karşılaştırılması, *Dicle Tıp Dergisi*, 48(2): 309-315. doi:org/10.5798/dicletip.944390

- [66] Erbay, E., Obez Ve Obez Olmayan Postmenapozal Kadınlarda, Serum Osteoprotegerin, Reseptör Aktivatör Nükleer Kappa B Ligand Ve Bazı Kemik Turnover Parametreleri (Kalsiyum, Fosfor, Deoksipiridinolin, Osteokalsin, Kemik-Alp, N-Telopeptid) İle Kemik Mineral Dansitesinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya. 82 s (2012)
- [67] Rosenquist, C., Fledelius, C., Christgau, S., Pedersen, B., Bone, M., Qvist, P., Christiansen, C., Serum crosslaps one step elisa first application of monoclonal antibodies for measurement in serum of bone-related degradation products from C-terminal telopeptides of type I collagen. Clinical Chemistry, 1998
- [68] Bağcı, S., Uğurlu, İ (2021). Sık Karşılaşılan Kemik Mineral Yoğunluk Ölçümü (DXA: Dual X-Ray Absorbsiyometri) Hataları: Tek Merkezli, Retrospektif Kesitsel Çalışma. *Ege Tıp Bilimleri Dergisi*, 4 (2): 28–33.
- [69] Çakur, B., Mandibular Kemiğin Kantitatif Değerlendirilmesinde Panoramik Radyogramın Dansitometre Değerleri İle Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri Değerlerinin Karşılaştırılması. Doktora Tezi. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum. 97 s (2005)
- [70] Özcan, Z (2022). Kemik sintigrafisi: temel prensipler, tuzaklar ve püf noktaları, *Nükleer Tıp Dergisi*, 8(1): 1-7. doi:10.4274/nts.galenos.2022.0001
- [71] Sarı, H., Örnek, N.İ., Akırmak, Ü (2011). Olgu sunumu: osteoporoz zemininde gelişmiş lomber spinal patolojiyi taklit eden bir sakral yetersizlik kırığı, *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 2(4): 371-374. doi: 10.4274/tftr.45822
- [72] Güler, Özgül, E., Postmenopozal Osteoporotik Kadınlarda Mikorna Ekspresyonu Ve Kırık Riski İle İlişkisi. Uzmanlık Tezi. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın. 80s(2022)
- [73] Kılıç, A., Aromataz İnhibitörü Kullanan Meme Kanseri Hastalarda Osteoporoz Farkındalık, Bilgi Düzeyi Ve Düşme Korkusunun Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir. 112s (2023)
- [74] Şen, E., K., Çocukluk Çağı İkincil Osteoporoz Tanısı Alan Hastaların Başvuru Bulguları, Tedavi Ve İzlem Özelliklerinin Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi , Ankara. 92s(2022)

- [75] Alparslan, N., Postmenopozal Kadınlarda, Osteoporoz Ve Sarkopeni İlişkisi İle Serum İrisin, Adiponektin, Asprosin Ve Anjiotensin Dönüştürücü Enzim Düzeylerinin İncelenmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şanlıurfa. 124s (2022)
- [76] Aydın, E., Postmenopozal Osteoporozlu Kadınlarda Kinezyofobi Sıklığı Ve Postmenopozal Kadınlarda Kinezyofobinin Ağrı, Yaşam Kalitesi, Depresyon İle İlişkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir. 91 s(2018)
- [77] Reginster JY, Haklin V, Henrotin Y, Gosset C (1999). Treatment of osteoporosis: Role of bone-forming agents. *Osteoporosis International Journal*, 9(2): 91–96. doi:10.1007/pl00004167
- [78] Hurtel,Lemaire A.S., Mentaverri, R., Caudrillier, A., Cournarie, F., Wattel, A., Kamel, S (2009). The calcium-sensing receptor is involved in strontium ranelate-induced osteoclast apoptosis new insights into the associated signaling pathways, *The Journal Of Biological Chemistry*, 284(1): 575–584. doi: 10.1074/jbc.M801668200
- [79] Sindel, D (2013). Günümüzde ve gelecekte osteoporoz tedavisi, *Türk Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 59(4):330-337. doi:10.4274/tftr.08455
- [80] Saydam, S., Kronik İrisin Uygulamasının Obez Sıçanlarda Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Elazığ. 53s (2022)
- [81] Doğan, G., Polikistik Over Sendrom’lu Hastalarda İrisin Hormonu Düzeyi Ve Metabolik Değerler İle Korelasyonu. Tıpta Uzmanlık Tezi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi, İstanbul 57s. (2018)
- [82] Özcan, N., T., Farklı Ortam Sıcaklıklarında Uygulanan Tüm Vücut Vibrasyon Egzersizinin Kas Dokusunun Histolojik Yapısına Ve Kas Dokusundaki İrisin Hormonu Dağılımına Etkisi. Doktora Tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Isparta 88s (2022)
- [83] Aslan, N.H., Yardımcı, H (2017). Obezite üzerine etkili yeni bir hormon: irisin, *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(3): 176-183.
- [84] Arıkan, Ş., Akın (2019). G., İrisin ve Egzersiz, *Türk Spor Bilimleri Dergisi*, 2(2): 106-114.

- [85] Us, Altay, D., Deneysel Olarak Mide Kanseri Oluşturulan Farelerde İrisin Hormonu Ve Bazı Kaşektik Faktörlerin Ekspresyonlarının İncelenmesi. Doktora Tezi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Trabzon 107s (2015)
- [86] Önal, S (2017). Egzersiz Hormonu: İrisin. *Fizyoterapistler ve Öğrenciler için e-kitap*, 34-41s.
- [87] Mahajan, R., D., Patra, S (2012). Irisin, a Novel Myokine Responsible for Exercise Induced Browning of White Adipose Tissue, *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 28(1):102–103. doi:10.1007/s12291-012-0255-2
- [88] İnce, İ., Metabolik Bozukluklara Karşı Egzersiz ile İlişkili Yeni Bir Miyokin: İrisin. (2012). *Türk Spor Bilimleri Dergisi*, 3(1): 44-50.
- [89] Gülmez, C., Atakişi, O., Yeni Hormonlar: R-Spondin-1, Nesfatin-1 ve İrisin. *Caucasian Journal of Science*, 6 (1): 37-50. 2148-6840
- [90] Yılmaz, S. E., Mutlu, H(2022). İrisin ve metabolik hastalıklar ilişkisinin yaşam döngüsünde incelenmesi. *Sağlık Profesyonelleri Araştırma Dergisi*, ; 4(3):164-173. doi: 10.57224/jhpr.1148955.
- [91] Baştuğ, E., Hipertiroidili Hastalarda Oksidatif Stresin Yoğunlaştırılmış Soluk Havasındaki 8-İzoprostan Düzeyi İle Araştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tokat, 101ss (2011)
- [92] Şenli, H., Olorektal Kanserli Hastalarda Cox-2 Geni - 1195 A>G Ve 8473 T>C Polimorfizmleri Ve Periferik Kan Monositlerindeki Mrna Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması. Doktora Tezi. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin, 83s (2013)
- [93] Polat, Ö., Ortodontik Ağrının 8-İzoprostan Ve Prostaglandin F2α Üzerine Olan Etkisinin Araştırılması. Doktora Tezi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya, 78s (2015)
- [94] Ercan, H., Metabolik Sendromlu Hastalarda Ve Sağlıklı Bireylerde Oksidatif Stresin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya, 61s (2009)
- [95] Şirin, B., Mı ve Alzheimer Hastalarında F2α İzoprostan Ve Melatonin Seviyelerinin Bilişsel Durumla İlişkisi. Uzmanlık Tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isparta 49s (2006)

- [96] Esen, H., Farklı Yüklenme Şiddetindeki Direnç Egzersiz Programlarının Pre-Menopozal Kadınlarda Ykl-40, Matrix Gla Protein, Hsc-Reaktif Protein, 8-İzoprostaglandin F2 α , 8-Hidroksi-2'-Deoksiguanozin Düzeyleri zerine Etkileri. Doktora Tezi. Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Manisa, 95s (2014)
- [97] Fujita, T (2001). Global Assessment Of Risk Factors For Osteoporosis, *Kemik ve Mineral Metabolizması Dergisi*, 19(3): 131–132. doi:10.1007/s007740170031
- [98] Stepan, J.J., Vokrouhlicka, J (1999), Comparison of biochemical markers of bone remodelling in the assessment of the effects of alendronate on bone in postmenopausal osteoporosis, *Elsevier*, 288(2):121–135. doi:10.1016/s0009-8981(99)00151-5
- [99] Huh, J.Y., Panagiotou, G., Mougios,v., Brinkoetter,M., Vamvini, M., Schneider, B., Mantzoros, C (2012). FNDC5 and irisin in humans: ı. predictors of circulating concentrations in serum and plasma and ıı. mrna expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Pubmed Central*, 61(12): 1725–1738. doi: 10.1016/j.metabol.2012.09.002
- [100] Stengel,A., Hofman, T., Stengel, M.,Elbelt , U., Kobelt , P., Klapp, B (2012), Circulating Levels Of İrisin İn Patients With Anorexia Nervosa And Different Stages Of Obesity Correlation With Body Mass İndex. *Elsevier* 39(1): 125–130. doi:10.1016/j.peptides.2012.11.01
- [101] Cavelier, E., Mismetti V, Souberbielle JC (2014). Evaluation Of Circulating İrisin Levels İn Healthy Young İndividuals After A Single 100,000 IU Vitamin D Dose. *Elsevier*, 4 (3): 165-167. doi: 10.1016/j.ando.2014.05.005.
- [102] Bonaccorsi, G., Romani, A., Cremonini,E., Bergamini, C., Castaldini, M., Fila, E., Hanau,S., Massari, L., Cervellati, C (2015). Oxidative stress and menopause-related hot flashes may be independent events. *Taiwanese Journal Of Obstetrics And Gynecology*, 54(3):290–293. doi:10.1016/j.tjog.2014.09.009
- [103] Budak, G., Postmenopozal Kadınlarda Konnektif Doku Masajı Ve Pilatesin Menopoz Semptomlarına, Beck Depresyon leğine Göre Depresyona Ve Yaşam Kalitesine Etkisinin Karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Aydın niversitesi ssLisansst Eğitim Enstitüsü, İstanbul,95s (2023).

- [104] Karadağ, Z., Postmenopozal Kadınlarda GC RS2282679 ‘un Vitamin D Seviyeleri ve Osteoporozla İlişkisi. Yüksek Lisans Tezi. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 51s (2014).

